

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tafinlar 50 mg tvrdé kapsuly

Tafinlar 75 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tafinlar 50 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje dabrafenib mesilát v množstve zodpovedajúcom 50 mg dabrafenibu.

Tafinlar 75 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje dabrafenib mesilát v množstve zodpovedajúcom 75 mg dabrafenibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Tafinlar 50 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadné, tmavočervené kapsuly, približne 18 mm dlhé, s označením „GS TEW“ a „50 mg“ na obale kapsuly.

Tafinlar 75 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadné, tmavoružové kapsuly, približne 19 mm dlhé, s označením „GS LHF“ a „75 mg“ na obale kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Melanóm

Dabrafenib v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF (pozri časti 4.4 a 5.1).

Adjuvantná liečba melanómu

Dabrafenib v kombinácii s trametinibom je indikovaný na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii.

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC, non-small cell lung cancer)

Dabrafenib v kombinácii s trametinibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu BRAF.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu dabrafenibom má začať a viesť kvalifikovaný lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Pred začatím užívania dabrafenibu sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť prítomnosť mutácie V600 génu BRAF v nádorových bunkách.

Účinnosť a bezpečnosť dabrafenibu neboli stanovené u pacientov s melanómom s divokým (nezmutovaným) typom génu BRAF alebo NSCLC s divokým (nezmutovaným) typom génu BRAF. Dabrafenib sa preto nemá používať u pacientov s melanómom s divokým typom génu BRAF alebo s NSCLC s divokým typom génu BRAF (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka dabrafenibu v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom je 150 mg (dve 75 mg kapsuly) dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 300 mg). Odporúčaná dávka trametinibu, pokiaľ sa užíva v kombinácii s dabrafenibom, je 2 mg jedenkrát denne.

Dĺžka liečby

Liečba má pokračovať, pokiaľ sa nezistí, že pre pacienta už viac nie je prospešná, alebo že došlo k vzniku neprijateľnej toxicity (pozri tabuľku 2). Pri adjuvantnej liečbe melanómu majú byť pacienti liečení po dobu 12 mesiacov okrem prípadov návratu ochorenia alebo vzniku neprijateľnej toxicity.

Vynechané dávky

Ak sa dávka dabrafenibu vynechá, nemá sa užiť, ak do užívania ďalšej naplánovanej dávky zostáva menej ako 6 hodín.

Ak sa vynechá dávka trametinibu, keď sa užíva dabrafenib v kombinácii s trametinibom, dávka trametinibu sa má užiť iba vtedy, ak ostáva do užívania ďalšej naplánovanej dávky viac ako 12 hodín.

Úprava dávky

K dispozícii sú dve sily kapsúl dabrafenibu, 50 mg a 75 mg, aby bolo možné efektívne zvládnuť požiadavky na úpravu dávky.

Zvládnutie nežiaducich reakcií si môže vyžadovať prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie liečby (pozri tabuľky 1 a 2).

Úpravy dávky alebo prerušenie liečby sa neodporúčajú v prípade nežiaducich reakcií, akými sú skvamocelulárny karcinóm kože (*cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) alebo nový primárny melanóm (pozri časť 4.4).

Pri uveitíde sa nevyžaduje úprava dávky, pokiaľ sa zápal oka môže zvládnuť účinnou lokálnou liečbou. Ak sa pri uveitíde nedosiahne odpoveď lokálnou liečbou oka, vysaďte dabrafenib až do vymiznutia zápalu oka a potom znovu začnite podávať dávku dabrafenibu na úrovni prvého zníženia (pozri časť 4.4).

Odporúčané zníženia veľkosti dávky sú poskytnuté v tabuľke 1 a odporúčania na úpravy dávky sú poskytnuté v tabuľke 2.

Tabuľka 1 Odporúčané zníženia veľkosti dávky

Úroveň dávky	Dávka dabrafenibu V monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom	Dávka trametinibu* Len ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom
Počiatočná dávka	150 mg dvakrát denne	2 mg jedenkrát denne
1. zníženie dávky	100 mg dvakrát denne	1,5 mg jedenkrát denne
2. zníženie dávky	75 mg dvakrát denne	1 mg jedenkrát denne
3. zníženie dávky	50 mg dvakrát denne	1 mg jedenkrát denne
Úprava dávky dabrafenibu pod 50 mg dvakrát denne sa neodporúča, či sa už užíva v monoterapii, alebo v kombinácii s trametinibom. Úprava dávky trametinibu pod 1 mg jedenkrát denne sa neodporúča, keď sa užíva v kombinácii s dabrafenibom.		

*Pre pokyny na dávkovanie pri liečbe trametinibom v monoterapii, pozri SmPC trametinibu, časť „Dávkovanie“ a „Spôsob podávania“

Tabuľka 2 Schéma úpravy dávky podľa stupňa závažnosti akýchkoľvek nežiaducich udalostí (adverse events, AE) (okrem pyrexie)

Stupeň závažnosti (CTC-AE)*	Odporúčané úpravy dávky dabrafenibu V monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom
1. stupeň alebo 2. stupeň (tolerovateľný)	Pokračujte v liečbe a pacienta sledujte tak, ako je to klinicky indikované.
2. stupeň (netolerovateľný) alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu až do úpravy toxicity na 0. až 1. stupeň a pri obnovení liečby pristúpte k úrovni prvého zníženia dávky.
4. stupeň	Liečbu natrvalo ukončíte, alebo prerušte liečbu až do úpravy toxicity na 0. až 1. stupeň a pri obnovení liečby pristúpte k úrovni prvého zníženia dávky.

* Intenzita klinických nežiaducich udalostí je odstupňovaná podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTC-AE), verzia 4.0

Keď budú nežiaduce reakcie pacienta efektívne zvládnuté, môže sa uvažovať o opätovnom zvýšení dávky, pričom sa dodržiavajú rovnaké dávkovacie kroky ako pri znižovaní dávky. Dávka dabrafenibu nemá prekročiť 150 mg dvakrát denne.

Pyrexia

Ak je teplota pacienta ≥ 38 °C, je potrebné liečbu prerušiť (dabrafenib, ak sa používa ako monoterapia, a dabrafenib aj trametinib, ak sa používajú v kombinácii). V prípade recidívy možno liečbu prerušiť aj pri prvom príznaku pyrexie. Je potrebné zahájiť liečbu antipyretikami, ako je ibuprofén alebo acetaminofén/paracetamol. O použití perorálnych kortikosteroidov sa má uvažovať v prípadoch, keď sú antipyretiká nedostatočné. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie a podľa potreby sa majú liečiť v súlade s miestnymi postupmi (pozri časť 4.4). Dabrafenib alebo dabrafenib aj trametinib, ak sa používajú v kombinácii, sa majú znovu nasadiť, ak je pacient bez príznakov najmenej 24 hodín, buď (1) pri rovnakej dávke alebo (2) pri zníženej dávke o jeden stupeň, ak je pyrexia recidivujúca a/alebo bola sprevádzaná ďalšími závažnými príznakmi vrátane dehydratácie, hypotenzie alebo zlyhania obličiek.

Ak dôjde k výskytu toxicity súvisiacej s liečbou, keď sa dabrafenib užíva v kombinácii s trametinibom, potom je potrebné pri oboch liečbach simultánne zníženie dávky, prerušenie alebo ukončenie liečby. Výnimky, v prípade ktorých sú potrebné úpravy dávky len pre jednu liečbu z dvoch, sú podrobne popísané nižšie pre uveitídu, pozitívne nekožné malignity s mutáciami RAS (najmä v súvislosti s dabrafenibom), zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK), oklúziu žily sietnice (RVO, retinal vein occlusion), odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (RPED, retinal pigment epithelial detachment) a intersticiálnu chorobu pľúc (ILD, interstitial lung disease)/pneumonitídu (najmä v súvislosti s trametinibom).

Výnimky úpravy dávky (kde je znížená dávka len pre jednu liečbu z dvoch) pri vybraných nežiaducich reakciách

Uveitída

V prípade uveitídy nie sú potrebné žiadne úpravy dávky, pokiaľ je možné účinnou lokálnou liečbou kontrolovať očný zápal. Ak uveitída nereaguje na lokálnu očnú liečbu, dabrafenib sa má vysadiť až do vyliečenia očného zápalu a potom sa má liečba dabrafenibom opäť začať na úrovni dávky s prvým znížením. Úprava dávky trametinibu nie je potrebná, ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom (pozri časť 4.4).

Pozitívne nekožné malignity s mutáciami RAS

Pred pokračovaním liečby dabrafenibom u pacientov s nekožnými malignitami, ktoré majú mutácie RAS, sa majú zvážiť prínosy a riziká. Úprava dávky trametinibu nie je potrebná, ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom.

Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK)/dysfunkcia ľavej komory

Ak sa dabrafenib užíva v kombinácii s trametinibom a dôjde k absolútnemu poklesu hodnoty EFLK o > 10% v porovnaní s východiskovou hodnotou a hodnota ejekčnej frakcie je pod dolnou hranicou referenčného rozpätia (*lower limit of normal, LLN*) pracoviska, pokyny na úpravu dávky trametinibu sú uvedené v SmPC trametinibu (pozri časť 4.2). Úprava dávky dabrafenibu nie je potrebná, ak sa užíva v kombinácii s trametinibom.

Oklúzia žily sietnice (retinal vein occlusion, RVO) a odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (retinal pigment epithelial detachment, RPED)

Ak pacienti ohlásia novovzniknuté poruchy zraku, akými sú znížené centrálné videnie, rozmazané videnie alebo strata zraku kedykoľvek v priebehu kombinovanej liečby dabrafenibom a trametinibom, pokyny na úpravu dávky trametinibu sú uvedené v SmPC trametinibu (pozri časť 4.2). Úprava dávky dabrafenibu nie je potrebná, keď sa užíva v kombinácii s trametinibom pri potvrdených prípadoch RVO alebo RPED.

Intersticiálna choroba pľúc (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitída

U pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom so suspektnou ILD alebo pneumonitídou, vrátane pacientov, u ktorých sú prítomné novovzniknuté alebo zhoršujúce sa pľúcne príznaky a nálezy zahŕňajúce kašeľ, dyspnoe, hypoxiu, pleurálny výpotok alebo infiltráty, až pokým nepodstúpia klinické vyšetrenia, pokyny na úpravu dávky trametinibu sú uvedené v SmPC trametinibu (pozri časť 4.2). Nie je potrebná žiadna úprava dávky dabrafenibu, ak sa užíva v kombinácii s trametinibom v prípade ILD alebo pneumonitídy.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje týkajúce sa osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek a nie je možné určiť potenciálnu potrebu úpravy dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má dabrafenib používať obozretne, ak sa užíva v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje týkajúce sa osôb so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene a nie je možné určiť potenciálnu potrebu úpravy dávky (pozri časť 5.2). Metabolizácia v pečeni a vylučovanie žlčou sú hlavnými cestami eliminácie dabrafenibu a jeho metabolitov a u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť expozícia dabrafenibu zvýšená. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa má dabrafenib používať obozretne, ak sa užíva v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom.

Osobitné populácie

Pacienti nebelošského pôvodu

Získali sa obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti dabrafenibu u pacientov nebelošského pôvodu. V populačnej farmakokinetickej analýze sa nepreukázal žiadny významný rozdiel vo farmakokinetike dabrafenibu medzi pacientami ázijského pôvodu a belochmi. U pacientov ázijského pôvodu nie je potrebná úprava dávky dabrafenibu.

Staršie osoby

U pacientov vo veku > 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dabrafenibu u detí a dospievajúcich (< 18 rokov) neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje. Štúdie na juvenilných zvieratách preukázali nežiaduce účinky dabrafenibu, ktoré sa nepozorovali u dospelých zvierat (pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Tafinlar je určený na perorálne použitie. Kapsuly sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou. Nemajú sa žuť ani otvárať a nemajú sa miešať s jedlom alebo tekutinami kvôli chemickej nestabilite dabrafenibu.

Odporúča sa užívať dávky dabrafenibu v podobnom čase každý deň, s intervalom medzi dávkami približne 12 hodín. Keď sa dabrafenib a trametinib užívajú v kombinácii, dávka trametinibu jedenkrát denne sa má užívať každý deň v rovnakom čase buď s rannou, alebo s večernou dávkou dabrafenibu.

Dabrafenib sa má užívať najmenej jednu hodinu pred jedlom, alebo najmenej 2 hodiny po jedle.

Ak bude pacient po užití dabrafenibu vracat', nemá dávku znovu užiť a má užiť až ďalšiu plánovanú dávku.

Ak sa trametinib užíva v kombinácii s dabrafenibom, informácie o spôsobe podávania pozri v SmPC trametinibu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak sa dabrafenib užíva v kombinácii s trametinibom, pred začatím kombinovanej liečby je nevyhnutné pozrieť si SmPC trametinibu. Ďalšie informácie o upozorneniach a opatreniach súvisiacich s liečbou trametinibom pozri v SmPC trametinibu.

Testovanie na prítomnosť mutácie V600 génu BRAF

Účinnosť a bezpečnosť dabrafenibu neboli stanovené u pacientov s melanómom s divokým typom génu BRAF alebo s NSCLC s divokým typom génu BRAF, a preto sa dabrafenib nemá používať u pacientov s melanómom s divokým typom génu BRAF alebo s NSCLC s divokým typom génu BRAF (pozri časti 4.2 a 5.1).

Dabrafenib v kombinácii s trametinibom u pacientov s melanómom, u ktorých došlo k progresii počas liečby inhibítorom BRAF

K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov užívajúcich kombináciu dabrafenibu s trametinibom, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inhibítorom BRAF. Tieto údaje ukazujú, že účinnosť kombinácie bude u týchto pacientov nižšia (pozri časť 5.1). Preto sa pred liečbou kombináciou majú zvážiť ďalšie možnosti liečby tejto populácie liečenej predtým inhibítorom BRAF. Poradie liečby, ktorá nasledovala po progresii ochorenia počas liečby inhibítorom BRAF, nebolo stanovené.

Nové malignity

Ak sa dabrafenib užíva ako monoterapia alebo v kombinácii s trametinibom, môžu sa vyskytnúť nové malignity, kožné a nekožné.

Kožné malignity

Skvamocelulárny karcinóm kože (cuSCC)

U pacientov liečených dabrafenibom samotným a v kombinácii s trametinibom boli hlásené prípady cuSCC (vrátane keratoakantómu) (pozri časť 4.8). V klinických skúšaniach fázy III MEK115306 a MEK116513 u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom sa cuSCC vyskytol u 10% (22/211) pacientov, ktorí dostávali dabrafenib ako monoterapiu a u 18% (63/349) pacientov, ktorí dostávali vemurafenib ako monoterapiu, v uvedenom poradí. Z integrovaných údajov o bezpečnosti z populácie pacientov s melanómom a pokročilým NSCLC sa cuSCC vyskytol u 2% (19/1076) pacientov, ktorí dostávali dabrafenib v kombinácii s trametinibom. Medián času do diagnostikovania prvého výskytu cuSCC v štúdiu MEK115306 bol 223 dní (rozmedzie 56 až 510 dní) v skupine kombinovanej liečby a 60 dní (rozmedzie 9 až 653 dní) v skupine monoterapie dabrafenibom. V štúdiu III. fázy BR11532 (COMBI-AD) v adjuvantnej liečbe melanómu sa vyvinul cuSCC u 1% (6/435) pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii s trametinibom v porovnaní s 1% (5/432) pacientov užívajúcich placebo. Medián času do nástupu prvého výskytu cuSCC v skupine s kombinovanou adjuvantnou liečbou bol približne 18 týždňov a v placebovej skupine 33 týždňov.

Odporúča sa vykonať kožné vyšetrenie pred začiatkom liečby dabrafenibom a raz za mesiac počas celej liečby a počas šiestich mesiacov po liečbe cuSCC. V sledovaní sa má pokračovať 6 mesiacov po ukončení liečby dabrafenibom alebo až do začatia inej antineoplastickej liečby.

Prípady cuSCC sa majú riešiť dermatologickou excíziou a v liečbe dabrafenibom alebo, ak sa užíva v kombinácii, dabrafenibom a trametinibom sa má pokračovať bez úpravy dávky. Pacientov treba poučiť, aby ihneď informovali svojho lekára, ak u nich vzniknú nové lézie.

Nový primárny melanóm

V klinických skúšaniach boli hlásené nové primárne melanómy u pacientov liečených dabrafenibom. V klinických skúšaniach s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom sa tieto prípady zistili v priebehu prvých 5 mesiacov monoterapie dabrafenibom. Prípady nových primárnych melanómov možno riešiť excíziou a nevyžadujú si úpravu liečby. Sledovanie zamerané na kožné lézie sa má vykonávať tak, ako je to uvedené pri cuSCC.

Nekožné malignity

In vitro skúšky preukázali paradoxnú aktiváciu signálnej dráhy mitogénom-aktivovanej proteínkinázy (MAP-kinázy) v bunkách s divokým typom génu BRAF a mutáciami RAS, ktoré boli vystavené pôsobeniu inhibítorov BRAF. To môže viesť k zvýšenému riziku nekožných malignít pri expozícii dabrafenibu (pozri časť 4.8), keď sú prítomné mutácie RAS. V klinických skúšaniach boli hlásené malignity súvisiace s mutáciami RAS tak pri inom inhibítore BRAF (chronická myelomonocytová leukémia a nekožný SCC hlavy a krku), ako aj pri dabrafenibe v monoterapii (adenokarcinóm pankreasu, adenokarcinóm žľazového aparátu) a pri dabrafenibe v kombinácii s inhibítorom MEK, trametinibom (kolorektálny karcinóm, karcinóm pankreasu).

Pred začiatkom liečby majú pacienti podstúpiť vyšetrenie hlavy a krku s minimálne vizuálnym vyšetrením sliznice ústnej dutiny a palpáciou lymfatických uzlín, ako aj vyšetrenie hrudníka/brucha počítačovou tomografiou (CT). Počas liečby majú byť pacienti sledovaní tak, ako je to klinicky vhodné, čo môže zahŕňať vyšetrenie hlavy a krku každé 3 mesiace a CT vyšetrenie hrudníka/brucha každých 6 mesiacov. Odporúčajú sa vyšetrenia konečníka a vyšetrenia panvy pred začiatkom a na konci liečby, alebo keď sa to považuje za klinicky indikované. Vyšetrenie kompletného krvného obrazu a biochemické vyšetrenie krvi sa má vykonávať tak, ako je to klinicky indikované.

Prínosy a riziká je potrebné zvážiť pred podaním dabrafenibu pacientom, ktorí v minulosti mali alebo v súčasnosti majú karcinóm súvisiaci s mutáciami RAS. Úprava dávky trametinibu nie je potrebná, ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom.

Po ukončení liečby dabrafenibom má sledovanie zamerané na nekožné sekundárne/recidivujúce malignity pokračovať až 6 mesiacov alebo až do začatia inej antineoplastickej liečby. Abnormálne nálezy sa majú riešiť v súlade s klinickými postupmi.

Krvácanie

U pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom užívajúcich kombináciu dabrafenibu s trametinibom sa vyskytli krvavé príhody vrátane závažných krvácaných príhod a fatálnych krvácaní (pozri časť 4.8). Ďalšie informácie sú uvedené v SmPC trametinibu (pozri časť 4.4).

Porucha zraku

V klinických skúšaniach boli hlásené oftalmologické reakcie vrátane uveitídy, iridocyklitídy a iritídy u pacientov liečených dabrafenibom ako monoterapiou a v kombinácii s trametinibom. Pacientov treba počas liečby pravidelne sledovať kvôli očným prejavom a príznakom (akými sú zmena videnia, fotofóbia a bolesť očí).

Úprava dávky sa nevyžaduje, pokiaľ sa zápal oka môže zvládnuť účinnou lokálnou liečbou. Ak sa pri uveitíde nedosiahne odpoveď lokálnou liečbou oka, vysaďte dabrafenib až do vymiznutia zápalu oka a potom znovu začnite podávať dávku dabrafenibu zodpovedajúcu úrovni prvého zníženia. Po diagnostikovaní uveitídy nie je potrebná žiadna úprava dávky trametinibu, ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom.

Pri kombinácii dabrafenibu s trametinibom sa môžu vyskytnúť RPED a RVO. Ďalšie informácie sú uvedené v SmPC trametinibu (pozri časť 4.4). Po diagnostikovaní RVO alebo RPED nie je potrebná žiadna úprava dávky dabrafenibu, ak sa užíva v kombinácii s trametinibom.

Pyrexia

V klinických skúšaniach s dabrafenibom v monoterapii a v kombinácii s trametinibom bola hlásená horúčka (pozri časť 4.8). U 1% pacientov v klinických skúšaniach dabrafenibu v monoterapii sa pozorovali závažné neinfekčné febrilné príhody, definované ako horúčka sprevádzaná ťažkou zimnicou, dehydratáciou, hypotenziou a/alebo akútnou insuficienciou obličiek prerenálneho pôvodu u osôb s normálnou východiskovou funkciou obličiek (pozri časť 4.8). Tieto závažné neinfekčné febrilné udalosti sa spravidla objavili počas prvého mesiaca monoterapie dabrafenibom. Pacienti so závažnými neinfekčnými febrilnými udalosťami reagovali dobre na prerušenie podávania a/alebo zníženie dávky a podpornú liečbu.

Incidencia a závažnosť pyrexie sa zvyšuje kombinovanou liečbou. V skupine kombinovanej liečby v štúdiu MEK115306 u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom bola pyrexia hlásená u 57% (119/209) pacientov, u 7% dosiahla 3. stupeň, v porovnaní so skupinou monoterapie dabrafenibom, kde pyrexiu hlásilo 33% (69/211) pacientov, 2% 3. stupňa. V štúdiu fázy II BRF113928 u pacientov s pokročilým NSCLC bola incidencia a závažnosť pyrexie mierne zvýšená, ak sa dabrafenib podával v kombinácii s trametinibom (48%, 3% 3. stupňa) v porovnaní s monoterapiou dabrafenibom (39%, 2% 3. stupňa). V štúdiu III. fázy BRF115532 v adjuvantnej liečbe melanómu bola incidencia a závažnosť pyrexie vyššia v skupine s dabrafenibom v kombinácii s trametinibom (67%; 6% stupňa 3/4) v porovnaní s placebovou skupinou (15%; <1% stupňa 3).

U pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom, ktorí dostávali dabrafenib v kombinácii s trametinibom a vznikla u nich pyrexia, približne polovica prípadov prvého výskytu pyrexie sa pozorovala počas prvého mesiaca liečby a približne u jednej tretiny pacientov sa vyskytli 3 alebo viac príhod.

Liečba (dabrafenib, ak sa používa ako monoterapia a dabrafenib aj trametinib, ak sa používajú v kombinácii) sa má prerušiť, ak je teplota pacienta ≥ 38 °C (pozri časť 5.1). V prípade recidívy možno liečbu prerušiť aj pri prvom príznaku pyrexie. Je potrebné zahájiť liečbu antipyretikami, ako je ibuprofén alebo acetaminofén/paracetamol. O použití perorálnych kortikosteroidov sa má uvažovať v prípadoch, keď sú antipyretiká nedostatočné. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie. Liečbu je možné znovu zahájiť, akonáhle horúčka ustúpi. Ak je horúčka spojená s inými závažnými prejavmi alebo príznakmi, liečba sa má znovu zahájiť zníženou dávkou, hneď ako horúčka ustúpi, a ak je to klinicky vhodné (pozri časť 4.2).

Zníženie EFLK/dysfunkcia ľavej komory

Hlásilo sa, že dabrafenib v kombinácii s trametinibom znižuje EFLK (pozri časť 4.8). Ďalšie informácie sú uvedené v SmPC trametinibu (pozri časť 4.4). Úprava dávky dabrafenibu nie je potrebná, ak sa užíva v kombinácii s trametinibom.

Zlyhanie obličiek

Zlyhanie obličiek sa zistilo u < 1% pacientov liečených samotným dabrafenibom a u \leq 1% pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom. Pozorované prípady boli spravidla spojené s pyrexiou a dehydratáciou a dobre reagovali na prerušenie podávania a celkové podporné opatrenia. Bola hlásená granulomatózna nefritída (pozri časť 4.8). U pacientov sa má počas liečby rutinne sledovať koncentrácia kreatinínu v sére. Ak sa kreatinín zvýši, podávanie dabrafenibu možno bude potrebné prerušiť, ak je to klinicky vhodné. Dabrafenib sa neskúmal u pacientov s insuficienciou obličiek (definovanou ako kreatinín > 1,5 x ULN), preto je v takomto prípade potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

Hepatálne udalosti

V klinických skúšaníach s dabrafenibom v kombinácii s trametinibom boli hlásené hepatálne nežiaduce udalosti (pozri časť 4.8). U pacientov podstupujúcich liečbu dabrafenibom v kombinácii s trametinibom sa odporúča kontrolovať funkciu pečene každé štyri týždne počas 6 mesiacov po začatí liečby trametinibom. V kontrolovaní funkcie pečene sa potom môže pokračovať tak, ako je to klinicky indikované. Ďalšie informácie pozri v SmPC trametinibu.

Hypertenzia

U pacientov s už existujúcou hypertenziou alebo bez nej boli v súvislosti s liečbou dabrafenibom v kombinácii s trametinibom hlásené vzostupy krvného tlaku (pozri časť 4.8). Ďalšie informácie pozri v SmPC trametinibu.

Intersticiálna choroba pľúc (ILD, *interstitial lung disease*)/pneumonitída

V klinických skúšaníach dabrafenibu v kombinácii s trametinibom sa zaznamenali prípady pneumonitídy alebo ILD. Ďalšie informácie pozri v SmPC trametinibu, časť 4.4. Ak sa dabrafenib užíva v kombinácii s trametinibom, potom môže liečba dabrafenibom pokračovať v rovnakej dávke.

Vyrážka

V klinických skúšaníach, v ktorých sa dabrafenib použil v kombinácii s trametinibom, sa vyrážka pozorovala približne u 24% pacientov (pozri časť 4.8). Väčšina týchto prípadov bola 1. alebo 2. stupňa závažnosti a nevyžadovala prerušenie podávania dávky alebo zníženie dávky. Ďalšie informácie pozri v SmPC trametinibu, časť 4.4.

Rabdomyolýza

U pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii trametinibom bola hlásená rabdomyolýza (pozri časť 4.8). Ďalšie informácie pozri v SmPC trametinibu, časť 4.4.

Pankreatitída

Pankreatitída bola hlásená u < 1% pacientov liečených dabrafenibom v monoterapii a v kombinácii s trametinibom v klinických skúšaníach s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom a u približne 4% pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom v klinických skúšaníach s NSCLC. V jednom prípade sa pankreatitída vyskytla v prvý deň podania dávky dabrafenibu u pacienta s metastatickým melanómom a znovu sa vyskytla po opätovnom podaní lieku v zníženej dávke. V skúšaní s adjuvantnou liečbou melanómu bola pankreatitída hlásená u <1% (1/435) pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii s trametinibom a u žiadneho pacienta užívajúceho placebo. Nevysvetliteľnú bolesť brucha treba urýchlene vyšetriť, vrátane stanovenia hladín amylázy a lipázy v sére. Pacientov treba dôkladne sledovať pri znovuzačatí liečby dabrafenibom po epizóde pankreatitídy.

Hĺbková žilová trombóza/pľúcna embólia

Pľúcna embólia alebo hĺbková žilová trombóza sa môže vyskytnúť, ak sa dabrafenib užíva v kombinácii s trametinibom. Ak sa u pacientov objavia príznaky pľúcnej embólie alebo hĺbkovej žilovej trombózy, ako je dýchavičnosť, bolesť na hrudi, opuch ruky alebo nohy, okamžite majú vyhľadať lekársku pomoc. V prípade pľúcnej embólie ohrozujúcej život natrvalo ukončíte liečbu trametinibom a dabrafenibom.

Závažné kožné nežiaduce účinky

Počas liečby kombinovanou terapiou dabrafenibom / trametinibom boli hlásené prípady závažných kožných nežiaducich účinkov, vrátane Stevensovho Johnsonovho syndrómu a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. Pred zahájením liečby majú byť pacienti informovaní o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní na kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce závažné kožné nežiaduce účinky, dabrafenib a trametinib sa majú vysadiť.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii trametinibom bola hlásená kolitída a gastrointestinálne perforácie, vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Ďalšie informácie sú uvedené v SmPC trametinibu (pozri časť 4.4).

Sarkoidóza

Prípady sarkoidózy boli hlásené u pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom a väčšinou sa týkali kože, pľúc, očí a lymfatických uzlín. Vo väčšine prípadov sa v liečbe s dabrafenibom a trametinibom pokračovalo. V prípade diagnózy sarkoidózy, je potrebné zvážiť príslušnú liečbu. Je dôležité, aby sarkoidóza nebola nesprávne posúdená ako progresia ochorenia.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza

V praxi po uvedení lieku na trh bola pozorovaná hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH) u pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom. Pri podávaní dabrafenibu v kombinácii s trametinibom treba postupovať opatrne. Ak sa HLH potvrdí, podávanie dabrafenibu a trametinibu sa má ukončiť a má sa začať liečba HLH.

Účinok iných liekov na dabrafenib

Dabrafenib je substrát CYP2C8 a CYP3A4. Podávaniu silných induktorov týchto enzýmov sa treba vyhnúť vždy, keď je to možné, pretože tieto látky môžu znižovať účinnosť dabrafenibu (pozri časť 4.5).

Účinok dabrafenibu na iné lieky

Dabrafenib je induktor metabolizujúcich enzýmov, čo môže viesť k strate účinnosti mnohých bežne používaných liekov (ich príklady si pozrite v časti 4.5). Pred začatím liečby dabrafenibom je preto nevyhnutná analýza využitia (využitia) liekov (*drug utilisation review*, DUR). Súbežnému použitiu dabrafenibu s liekmi, ktoré sú senzitívnymi substrátmi niektorých metabolizujúcich enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5), sa zvyčajne treba vyhnúť, ak nie je možné sledovanie účinnosti a úpravy dávky.

Súbežné podávanie dabrafenibu s warfarínom má za následok zníženú expozíciu warfarínu. Je potrebná obozretnosť a odporúča sa dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalised Ratio*, INR), keď sa dabrafenib používa súbežne s warfarínom a po ukončení liečby dabrafenibom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie dabrafenibu s digoxínom môže mať za následok zníženú expozíciu digoxínu. Je potrebná obozretnosť a odporúča sa dodatočné monitorovanie koncentrácie digoxínu, keď sa digoxín (substrát transportérov) používa súbežne s dabrafenibom a po ukončení liečby dabrafenibom (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na dabrafenib

Dabrafenib je substrát metabolizujúcich enzýmov CYP2C8 a CYP3A4, zatiaľ čo jeho aktívne metabolity hydroxyl-dabrafenib a desmetyl-dabrafenib sú substrátmi CYP3A4. Lieky, ktoré sú silnými inhibítormi alebo induktormi CYP2C8 alebo CYP3A4 preto pravdepodobne zvyšujú alebo znižujú koncentrácie dabrafenibu. Počas podávania dabrafenibu treba vždy, keď je to možné, zvážiť použitie alternatívnych látok. Je potrebná obozretnosť, keď sa silné inhibítory (napr. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodón, klaritromycín, ritonavir, sachinavir, telitromycín, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir) podávajú súbežne s dabrafenibom. Treba sa vyhnúť súbežnému podaniu dabrafenibu so silnými induktormi (napr. s rifampicínom, fenytoínom, karbamazepínom, fenobarbitalom alebo ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*)) CYP2C8 alebo CYP3A4.

Podávanie ketokonazolu (inhibítor CYP3A4) 400 mg jedenkrát denne s dabrafenibom 75 mg dvakrát denne viedlo k 71% zvýšeniu hodnoty AUC dabrafenibu a k 33% zvýšeniu C_{max} dabrafenibu v porovnaní s podávaním samotného dabrafenibu 75 mg dvakrát denne. Súbežné podávanie viedlo k zvýšeniu hodnoty AUC hydroxy-dabrafenibu (o 82%) a desmetyl-dabrafenibu (o 68%). Hodnota AUC karboxy-dabrafenibu sa znížila o 16%.

Podávanie gemfibrozilu (inhibítor CYP2C8) 600 mg dvakrát denne s dabrafenibom 75 mg dvakrát denne viedlo k 47% zvýšeniu hodnoty AUC dabrafenibu, ale nezmenilo C_{max} dabrafenibu v porovnaní s podávaním samotného dabrafenibu 75 mg dvakrát denne. Gemfibrozil nemal žiaden klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu metabolitom dabrafenibu ($\leq 13\%$).

Podávanie rifampicínu (induktor CYP3A4/CYP2C8) 600 mg raz denne s dabrafenibom 150 mg dvakrát denne malo za následok pri opakovanom podávaní dabrafenibe pokles C_{max} (27%) a AUC (34%). Významná zmena AUC sa nezaznamenala pri hydroxy-dabrafenibe. Pri karboxy-dabrafenibe došlo k zvýšeniu AUC o 73% a pri desmetyl-dabrafenibe k poklesu AUC o 30%.

Súbežné opakované podávanie dabrafenibu 150 mg dvakrát denne a látky zvyšujúcej pH rabeprazolu 40 mg raz denne malo pri dabrafenibe za následok zvýšenie AUC o 3% a pokles C_{max} o 12%. Tieto zmeny AUC a C_{max} dabrafenibu sa nepovažujú za klinicky významné. Zníženie biologickej dostupnosti dabrafenibu liekmi, ktoré menia pH hornej časti gastrointestinálneho traktu (napr. inhibítory protónovej pumpy, antagonizujúce receptory H_2 , antacidá), sa nepredpokladá.

Účinok dabrafenibu na iné lieky

Dabrafenib je induktor enzýmov a zvyšuje syntézu enzýmov metabolizujúcich lieky vrátane CYP3A4, CYP2C8 a CYP2B6 a môže zvýšiť syntézu transportérov. To má za následok znížené plazmatické hladiny liekov metabolizovaných týmito enzýmami a môže to ovplyvniť niektoré transportované lieky. Zníženie plazmatických koncentrácií môže viesť k strate alebo k zníženiu klinického účinku týchto liekov. Existuje aj riziko zvýšenej tvorby aktívnych metabolitov týchto liekov. Enzýmy, ktoré môžu byť indukované, zahŕňajú CYP3A v pečeni a čreve, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a UGT (enzýmy podieľajúce sa na tvorbe glukuronidových konjugátov). Indukovaný môže byť aj transportný proteín Pgp, rovnako ako aj iné transportéry, napr. MRP-2. Na základe nálezov z klinickej štúdie s rosuvastatínom je indukcia OATP1B1/1B3 a BCRP nepravdepodobná.

V *in vitro* podmienkach spôsobil dabrafenib od dávky závislé zvýšenie aktivity CYP2B6 a CYP3A4. V klinickej štúdií liekových interakcií sa hodnota C_{max} perorálne podaného midazolamu (substrát CYP3A4) znížila o 47% a AUC o 65% pri súbežnom podaní opakovanej dávky dabrafenibu.

Podávanie dabrafenibu 150 mg dvakrát denne a warfarínu viedlo k zníženiu hodnoty AUC S-warfarínu o 37% a R-warfarínu o 33% v porovnaní s podávaním samotného warfarínu. C_{max} S-warfarínu sa zvýšila o 18% a R-warfarínu o 19%.

Predpokladajú sa interakcie s mnohými liekmi eliminovanými prostredníctvom metabolizácie alebo aktívneho transportu. Ak je ich terapeutický účinok pre pacienta veľmi dôležitý a úpravy dávky nie je ľahké vykonať na základe sledovania účinnosti alebo plazmatických koncentrácií, treba sa týmto liekom vyhnúť alebo ich treba používať obozretne. Predpokladá sa, že riziko poškodenia pečene po podaní paracetamolu je vyššie u pacientov, ktorí sú súbežne liečení induktormi enzýmov.

Očakáva sa, že počet liekov, ktoré môžu byť ovplyvnené, je veľký, hoci rozsah interakcie sa bude líšiť. Skupiny liekov, ktoré môžu byť ovplyvnené, zahŕňajú nasledujúce, ale neobmedzujú sa len na ne:

- Analgetiká (napr. fentanyl, metadón)
- Antibiotiká (napr. klaritromycín, doxycyklín)
- Protinádorové lieky (napr. kabazitaxel)
- Antikoagulanciá (napr. acenokumarol, warfarín, pozri časť 4.4)
- Antiepileptiká (napr. karbamazepín, fenytoín, primidón, kyselina valproová)
- Antipsychotiká (napr. haloperidol)
- Blokátory kalciových kanálov (napr. diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, verapamil)
- Srdcové glykozidy (napr. digoxín, pozri časť 4.4)
- Kortikosteroidy (napr. dexametazón, metylprednizolón)
- Antivirotiká na liečbu infekcie HIV (napr. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdín, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sachinavir, tipranavir)
- Hormonálne kontraceptíva (pozri časť 4.6)
- Hypnotiká (napr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Imunosupresíva (napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus)
- Statíny metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. atorvastatín, simvastatín)

K nástupu indukcie pravdepodobne dôjde po 3 dňoch opakovaného podávania dabrafenibu. Po ukončení podávania dabrafenibu je ústup indukcie postupný, koncentrácie senzitívnych substrátov CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, UDP-glukuronyltransferázy (UGT) a transportérov (napr. Pgp alebo MRP-2) sa môžu zvyšovať a pacienti majú byť sledovaní kvôli toxicite a môže byť potrebná úprava dávky týchto látok.

V *in vitro* podmienkach je dabrafenib tzv. samovražedný inhibítor (resp. na mechanizme založený inaktívator) CYP3A4. Preto môže byť pozorovaná prechodná inhibícia CYP3A4 v priebehu niekoľkých prvých dní liečby.

Účinky dabrafenibu na transportné systémy látok

V *in vitro* podmienkach je dabrafenib inhibítor ľudskeho transportného polypeptidu organických aniónov (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 a BCRP. Po súbežnom podaní jednorazovej dávky rosuvastatínu (OATP1B1, OATP1B3 a BCRP substrát) a opakovanej dávky 150 mg dabrafenibu dvakrát denne u 16 pacientov sa C_{max} rosuvastatínu zvýšilo 2,6-násobne, zatiaľ čo hodnota AUC sa zmenila len minimálne (7% zvýšenie). Zvýšenie C_{max} rosuvastatínu najskôr nemá klinický význam.

Kombinácia s trametinibom

Súbežné opakované podávanie trametinibu 2 mg jedenkrát denne a dabrafenibu 150 mg dvakrát denne nemalo za následok žiadne klinicky významné zmeny C_{max} a AUC trametinibu alebo dabrafenibu, so zvýšením C_{max} dabrafenibu o 16% a AUC o 23%. Malý pokles biologickej dostupnosti trametinibu, zodpovedajúci poklesu AUC o 12%, sa odhadol pri podávaní trametinibu v kombinácii s dabrafenibom, induktorom CYP3A4, pri analýze populačnej farmakokinetiky.

Ak sa dabrafenib užíva v kombinácii s trametinibom, informácie o interakciách liekov pozri v SmPC dabrafenibu a trametinibu, časti 4.4 a 4.5.

Vplyv jedla na dabrafenib

Pacienti majú užívať dabrafenib v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom aspoň jednu hodinu pred jedlom, alebo aspoň dve hodiny po jedle, kvôli vplyvu jedla na absorpciu dabrafenibu (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinný spôsob antikoncepcie počas liečby a 2 týždne po ukončení liečby dabrafenibom a 16 týždňov po poslednej dávke trametinibu, keď sa podáva v kombinácii s dabrafenibom. Dabrafenib môže znížiť účinnosť perorálnych alebo iných systémových hormonálnych kontraceptív a má sa používať účinný alternatívny spôsob antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití dabrafenibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu a embryofetálnu vývojovú toxicitu vrátane teratogénnych účinkov (pozri časť 5.3). Dabrafenib sa nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevyšuje nad možným rizikom pre plod. Ak pacientka otehotnie počas užívania dabrafenibu, treba ju informovať o možnom riziku pre plod. Údaje o používaní v kombinácii s trametinibom sú uvedené v SmPC trametinibu (pozri časť 4.6).

Dojčenie

Nie je známe, či sa dabrafenib vylučuje do ľudského mlieka. Keďže veľa liekov sa vylučuje do ľudského mlieka, riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu dabrafenibom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o dabrafenibe v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom týkajúce sa ľudí. Dabrafenib môže narušiť plodnosť mužov a žien, keďže v štúdiách na zvieratách sa pozorovali nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samcov a samíc (pozri časť 5.3). Pacienti mužského pohlavia užívajúci dabrafenib v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom majú byť informovaní o potenciálnom riziku poškodenia spermatogenézy, ktoré môže byť nezvratné. Údaje o používaní v kombinácii s trametinibom sú uvedené v SmPC trametinibu (pozri časť 4.6).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dabrafenib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na dabrafenib. Pacientov treba upozorniť na možnosť vzniku únavy a problémov so zrakom, ktoré môžu tieto činnosti ovplyvniť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť dabrafenibu v monoterapii je založená na integrovaných údajoch o bezpečnosti z populácie z piatich klinických skúšaní, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 a BRF112680, ktoré zahŕňali 578 pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF liečených dabrafenibom v dávke 150 mg dvakrát denne. Najčastejšie nežiaduce reakcie (incidencia $\geq 15\%$) hlásené pri liečbe dabrafenibom boli hyperkeratóza, bolesť hlavy, pyrexia, artralgia, únava, nauzea, papilóm, alopecia, vyrážka a vracanie.

Bezpečnosť dabrafenibu v kombinácii s trametinibom sa hodnotila z integrovaných údajov o bezpečnosti z populácie 1076 pacientov so zmutovaným (mutácia V600 génu BRAF) neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF po kompletnej resekcii (adjuvantná liečba) a pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc liečených 150 mg dabrafenibu dvakrát denne a 2 mg trametinibu raz denne. Z týchto pacientov bolo 559 liečených uvedenou kombináciou na melanóm s mutáciou V600 génu BRAF v dvoch randomizovaných klinických skúšaní fázy III, MEK115306 (COMBI-d) a MEK116513 (COMBI-v), 435 liečených uvedenou kombináciou v adjuvantnej liečbe na melanóm v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF po kompletnej resekcii v randomizovanej štúdiu fázy III BRF115532 (COMBI-AD) a 82 liečených uvedenou kombináciou na nemalobunkový karcinóm pľúc s mutáciou V600 génu BRAF v multikohortnej, nerandomizovanej štúdiu fázy II BRF113928 (pozri časť 5.1).

Najčastejšie nežiaduce reakcie (incidencia $\geq 20\%$) pri dabrafenibe v kombinácii s trametinibom boli: pyrexia, únava, nauzea, triaška, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, artralgia a vyrážka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s dabrafenibom zaznamenané v rámci klinických štúdií a dohľadu po uvedení lieku na trh sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách pre dabrafenib v monoterapii (tabuľka 3) a dabrafenib v kombinácii s trametinibom (tabuľka 4). Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie pre dabrafenib v monoterapii

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Veľmi časté	Papilóm	
	Časté	Skvamocelulárny karcinóm kože	
		Seboroická keratóza	
		Fibroepitelový polyp (kožné výrastky)	
	Menej časté	Bazocelulárny karcinóm	
		Nový primárny melanóm	
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť	
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla	
	Časté	Hypofosfatémia	
		Hyperglykémia	
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy	
Poruchy oka	Menej časté	Uveitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea	
		Vracanie	
		Hnačka	
	Časté	Zápcha	
	Menej časté	Pankreatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Hyperkeratóza	
		Alopécia	
		Vyrážka	
		Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	
	Časté	Suchosť kože	
		Pruritus	
		Aktinická keratóza	
		Kožná lézia	
		Erytém	
			Fotosenzitivita
		Menej časté	Panikulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Artralgia	
		Myalgia	
		Bolesť v končatine	
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek	
		Nefritída	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Pyrexia	
		Únava	
		Triaška	
		Asténia	
	Časté	Ochorenie podobné chrípke	

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie pre dabrafenib v kombinácii s trametinibom

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Nazofaryngitída
	Časté	Infekcie močových ciest
		Celulitída
		Folikulitída
		Paronychia
Pustulárna vyrážka		
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté	Skvamocelulárny karcinóm kože ^a
		Papilóm ^b
		Seboroická keratóza
	Menej časté	Nový primárny melanóm ^c
Fibroepitelový polyp (kožné výrastky)		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Neutropénia
		Anémia
		Trombocytopénia
		Leukopénia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivosť ^d
		Sarkoidóza
	Zriedkavé	Hemofagocytová lymfohistiocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
	Časté	Dehydratácia
		Hyponatriémia
		Hypofosfatémia
		Hyperglykémia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
		Závraty
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie
		Poruchy videnia
		Uveitída
	Menej časté	Chorioretinopatia
		Odlúpenie sietnice
Periorbitálny edém		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Zníženie ejekčnej frakcie
	Menej časté	Bradykardia
	Neznáme	Myokarditída
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia
		Krvácanie ^e
	Časté	Hypotenzia
		Lymfedém
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ
	Časté	Dyspnoe
	Menej časté	Pneumonitída

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha ^f
		Zápcha
		Hnačka
		Nauzea
		Vracanie
	Časté	Suchosť v ústach
		Stomatitída
	Menej časté	Pankreatitída
Kolitída		
Zriedkavé	Gastrointestinálna perforácia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Suchosť kože
		Pruritus
		Vyrážka
		Erytém ^g
	Časté	Akneiformná dermatitída
		Aktinická keratóza
		Nočné potenie
		Hyperkeratóza
		Alopécia
		Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie
		Kožná lézia
		Hyperhidróza
		Panikulitída
	Kožné fisúry	
	Fotosenzitivita	
	Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm
		Reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi
		Generalizovaná exfoliatívna dermatitída
	Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté
Myalgia		
Bolesť v končatine		
Svalové kŕče ^h		
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Zlyhanie obličiek
		Nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava
		Triaška
		Asténia
		Periférny edém
		Pyrexia
		Ochorenie podobné chrípke
	Časté	Zápal slizníc
		Edém tváre

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy
		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
	Časté	Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi
		Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy
		Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi

^a Skvamocelulárny karcinóm kože (cuSCC): SCC, SCC kože, SCC *in situ* (Bowenova choroba) a keratoakantóm

^b Papilóm, kožný papilóm

^c Maligný melanóm, metastatický maligný melanóm a povrchovo sa šíriaci melanóm v III. štádiu

^d Vrátnane precitlivenosti na liek

^e Krvácanie z rôznych miest vrátane intrakraniálneho krvácania a fatálneho krvácania

^f Bolesť v hornej a dolnej časti brucha

^g Erytém, generalizovaný erytém

^h Svalové kŕče, muskuloskeletálna stuhnutosť

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Skvamocelulárny karcinóm kože

V štúdií MEK115306 sa pri dabrafenibe v monoterapii vyskytli skvamocelulárne karcinómy kože (vrátane tých, ktoré boli klasifikované ako keratoakantóm alebo podtyp zmiešaného keratoakantómu) u 10% pacientov a približne 70% prípadov sa vyskytlo počas prvých 12 týždňov liečby s mediánom času do nástupu 8 týždňov. V integrovanej populácii pre analýzu bezpečnosti pre kombináciu dabrafenibu s trametinibom vznikol cuSCC u 2% pacientov a udalosti sa vyskytli neskôr, ako pri dabrafenibe v monoterapii s mediánom času do nástupu 18-31 týždňov. Všetci pacienti liečení dabrafenibom v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom, u ktorých vznikol cuSCC, pokračovali v liečbe bez úpravy dávky.

Nový primárny melanóm

V klinických skúšaníach s dabrafenibom v monoterapii a v kombinácii s trametinibom v štúdiách s melanómom boli hlásené nové primárne melanómy. Prípady sa riešili excíziou a nevyžadovali si úpravu liečby (pozri časť 4.4). Zo štúdie fázy II s NSCLC (BRF113928) nebol hlásený žiadny nový primárny melanóm.

Nekožné malignity

Aktivácia signálnej dráhy MAP-kinázy v bunkách s divokým typom génu BRAF, ktoré sú vystavené pôsobeniu inhibítorov BRAF, môže viesť k zvýšenému riziku nekožných malignít, vrátane malignít s mutáciami génov rodiny RAS (pozri časť 4.4). Nekožné malignity boli hlásené u 1% (6/586) z integrovaných údajov o bezpečnosti v populácii pacientov pri monoterapii dabrafenibom a u < 1% (8/1076) z integrovaných údajov o bezpečnosti v populácii pacientov pri liečbe dabrafenibom v kombinácii s trametinibom. Pri podávaní dabrafenibu ako monoterapie a v kombinácii s trametinibom boli pozorované prípady malignít podmienených mutáciami RAS. Pacienti majú byť sledovaní tak, ako je to klinicky vhodné.

Krvácanie

U pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii s trametinibom sa vyskytli krvácaivé príhody vrátane závažných krvácaivých príhod a fatálnych krvácaní. Pozri SmPC trametinibu.

Zníženie EFLK/dysfunkcia ľavej komory

Pokles EFLK bol hlásený u 6% (65/1076) z integrovaných údajov o bezpečnosti v populácii pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom. Väčšina prípadov bola asymptomatická a reverzibilná. Pacienti, ktorí mali hodnotu EFLK pod dolnou hranicou referenčného rozpätia pracoviska, neboli zaradení do klinických skúšaní s dabrafenibom. Dabrafenib v kombinácii s trametinibom sa má používať obozretne u pacientov s ochoreniami, ktoré by mohli poškodiť funkciu ľavej komory. Pozri SmPC trametinibu.

Pyrexia

V klinických skúšaníach s dabrafenibom v monoterapii a v kombinácii s trametinibom bola hlásená horúčka; incidencia a závažnosť pyrexie sa však zvyšuje kombinovanou liečbou (pozri časť 4.4). U pacientov, ktorí dostávali dabrafenib v kombinácii s trametinibom a vznikla u nich pyrexia, približne v polovici prípadov sa pyrexia prvý raz vyskytla počas prvého mesiaca liečby a približne u jednej tretiny pacientov sa vyskytli 3 alebo viac príhod. U 1% pacientov, ktorí dostávali dabrafenib ako monoterapiu v integrovanej populácii pre analýzu bezpečnosti, sa pozorovali závažné neinfekčné febrilné príhody, ako horúčka sprevádzaná ťažkou zimnicou, dehydratáciou, hypotenziou a/alebo akútnou insuficienciou obličiek pre-renalného pôvodu u osôb s normálnou východiskovou funkciou obličiek. Tieto závažné neinfekčné febrilné udalosti sa spravidla objavili počas prvého mesiaca liečby. Pacienti so závažnými neinfekčnými febrilnými udalosťami reagovali dobre na prerušenie podávania a/alebo zníženie dávky a podpornú liečbu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hepatálne udalosti

V klinických skúšaníach s dabrafenibom v kombinácii s trametinibom boli hlásené hepatálne nežiaduce udalosti. Pozri SmPC trametinibu.

Hypertenzia

U pacientov s už existujúcou hypertenziou alebo bez nej boli v súvislosti s liečbou dabrafenibom v kombinácii s trametinibom hlásené vzostupy krvného tlaku. Krvný tlak sa má odmerať pred začiatkom liečby a kontrolovať počas liečby, pričom hypertenzia sa má udržiavať pod kontrolou náležitou štandardnou liečbou.

Artralgia

V integrovaných údajoch o bezpečnosti bola artralgia hlásená veľmi často v populácii s dabrafenibom v monoterapii (25%) a pri dabrafenibe v kombinácii s trametinibom (25%), hoci išlo hlavne o artralgiiu 1. a 2. stupňa závažnosti, pričom artralgia 3. stupňa sa vyskytovala menej často (< 1%) a neboli hlásené žiadne prípady artralgie 4. stupňa.

Hypofosfatémia

Hypofosfatémia bola hlásená často v integrovanej populácii pre analýzu bezpečnosti dabrafenibu v monoterapii (7%) a dabrafenibu v kombinácii s trametinibom (4%). Treba poznamenať, že približne v polovici prípadov pri monoterapii dabrafenibom (4%) a 1% pri dabrafenibe v kombinácii s trametinibom bola jej závažnosť 3. stupňa.

Pankreatitída

Pri dabrafenibe v monoterapii a v kombinácii s trametinibom bola hlásená pankreatitída. Nevysvetliteľnú bolesť brucha treba urýchlene vyšetriť, vrátane stanovenia hladín amylázy a lipázy v sére. Pacientov treba dôkladne sledovať pri znovuzatí liečby dabrafenibom po epizóde pankreatitídy (pozri časť 4.4).

Zlyhanie obličiek

Zlyhanie obličiek spôsobené prerenalnou azotémiou súvisiacou s pyrexiou alebo granulomatóznou nefritídou bolo menej časté; použitie dabrafenibu sa však nesledovalo u pacientov s renálnou insuficienciou (definovanou ako hladina kreatinínu > 1,5-násobok ULN). V takomto prípade je potrebná obozretnosť (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Z celkového počtu pacientov v integrovaných údajoch o bezpečnosti v populácii s dabrafenibom v monoterapii (n=578) bolo 22% vo veku 65 rokov a starších a 6% bolo vo veku 75 rokov a starších. V porovnaní s mladšími osobami (< 65 rokov) sa u väčšieho počtu osôb vo veku ≥ 65 rokov vyskytli nežiaduce reakcie, ktoré viedli k zníženiu dávky skúšaného lieku (22% oproti 12%) alebo k prerušeniu jeho podávania (39% oproti 27%). U starších pacientov sa okrem toho vyskytovalo viac závažných nežiaducich reakcií v porovnaní s mladšími pacientmi (41% oproti 22%). Medzi týmito osobami a mladšími osobami sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v účinnosti.

Z integrovaných údajov o bezpečnosti v populácii liečenej dabrafenibom v kombinácii s trametinibom (n=1076) bolo 265 pacientov (25%) vo veku ≥ 65 rokov, 62 pacientov (6%) vo veku ≥ 75 rokov. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli AE, bol u pacientov vo veku < 65 rokov a u pacientov vo veku ≥ 65 rokov podobný vo všetkých klinických skúšaní. Pacienti vo veku ≥ 65 rokov boli v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov náchylnejší na SAE a AE, ktoré viedli k trvalému ukončeniu podávania lieku, k zníženiu dávky alebo k prerušeniu podávania.

Dabrafenib v kombinácii s trametinibom u pacientov s metastázami v mozgu

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie dabrafenibu a trametinibu sa hodnotila v multikohortnej, otvorenej štúdií fázy II u pacientov s mutáciou V600 génu BRAF s metastázami v mozgu. Bezpečnostný profil pozorovaný u týchto pacientov sa javí byť konzistentný s integrovaným bezpečnostným profilom tejto kombinácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii špecifická liečba predávkovania dabrafenibom. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, inhibítory proteínkináz, inhibítory B-Raf serín-treonín kinázy (BRAF), ATC kód: L01EC02

Mechanizmus účinku

Dabrafenib je inhibítor kináz RAF. Onkogénne mutácie v géne BRAF vedú ku konštitutívnej aktivácii RAS/RAF/MEK/ERK dráhy. Mutácie génu BRAF boli s vysokou frekvenciou identifikované v špecifických karcinómoch, vrátane približne 50% prípadov melanómu. Najčastejšie pozorovaná mutácia génu BRAF je V600E, ktorá predstavuje približne 90% mutácií génu BRAF, ktoré sú pozorované pri melanóme.

Predklinické údaje získané z biochemických testov preukázali, že dabrafenib inhibuje kinázy BRAF s aktivačnými mutáciami v kodóne 600 (tabuľka 5).

Tabuľka 5 Inhibičná aktivita dabrafenibu voči kinázam so zameraním sa na kinázy RAF

Kináza	Inhibičná koncentrácia 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Preukázalo sa, že dabrafenib potláča tvorbu downstreamového farmakodynamického biomarkera (fosforylovaného proteínu ERK) a inhibuje rast buniek v melanómových bunkových líniiach s mutáciou V600 génu BRAF, a to *in vitro* a na zvieracích modeloch.

U osôb s melanómom s pozitívitou mutácie V600 génu BRAF viedlo podávanie dabrafenibu k inhibícii fosforylácie proteínu ERK v nádorových bunkách v porovnaní s východiskovým stavom.

Kombinácia s trametinibom

Trametinib je reverzibilný, vysoko selektívny, alosterický inhibítor aktivácie mitogénom aktivovanej kinázy 1 regulovanej extracelulárnym signálom (MEK1) a MEK2 a kinázovej aktivity. MEK proteíny sú súčasťou dráhy kinázy regulovanej extracelulárnym signálom (ERK). Tak trametinib a dabrafenib inhibujú dve kinázy v tejto dráhe, MEK a RAF, a preto kombinácia poskytuje súbežnú inhibíciu dráhy. Kombinácia dabrafenibu s trametinibom preukázala protinádorovú účinnosť v melanómových bunkových líniiach pozitívnych na mutáciu V600 génu BRAF *in vitro* a oddŕaľuje vznik rezistencie *in vivo* v melanómových xenograftoch pozitívnych na mutáciu V600 génu BRAF.

Určenie stavu mutácie BRAF

Pred začatím užívania dabrafenibu alebo kombinácie s trametinibom sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť nádor s pozitívitou mutácie V600 génu BRAF. V klinických skúšaníach fázy II a III bolo pri preverovaní vhodnosti osôb pre zaradenie do štúdie potrebné centrálné testovanie na prítomnosť mutácie V600 génu BRAF pomocou testu mutácií v géne BRAF vykonanom na poslednej vzorke nádoru, ktorá bola k dispozícii. Primárny nádor alebo nádor z metastatického ložiska bol testovaný pomocou testu určeného len na výskumné použitie (*investigational use only assay*, IUO). IUO je test alelovo-špecifickej polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) vykonanej na DNA extrahovanej z nádorového tkaniva fixovaného formalínom a zaliateho v parafínových blokoch (*formalin-fixed paraffin-embedded*, FFPE). Tento test bol špecificky vyvinutý na to, aby rozlišoval mutácie V600E a V600K. Iba osoby s nádormi pozitívnymi na mutáciu V600E alebo V600K génu BRAF boli vhodné pre účasť na štúdiu.

Následne boli vzorky od všetkých pacientov opakovane testované pomocou validovaného testu bioMerieux (bMx) THxID BRAF, ktorý má označenie CE. Test bMx THxID BRAF je alelovo-špecifická PCR vykonaná na DNA extrahovanej z nádorového tkaniva FFPE. Tento test bol vyvinutý tak, aby s vysokou senzitivitou (citlivosťou) detegoval mutácie V600E a V600K génu BRAF (až do 5% sekvencie V600E a V600K na pozadí sekvencie divokého typu s použitím DNA extrahovanej z tkaniva FFPE). Predklinické a klinické skúšaní s retrospektívnymi analýzami obojsmerného sekvenovania podľa Sangera preukázali, že tento test s nižšou senzitivitou deteguje aj menej častú mutáciu V600D a mutáciu V600E/K601E génu BRAF. Na základe vzoriek z predklinických a klinických skúšaní (n=876), ktoré boli podľa testu THxID BRAF pozitívne na mutáciu a následne boli sekvenované s použitím referenčnej metódy, sa určilo, že špecificita (výlučnosť) testu bola 94%.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Neresekovateľný alebo metastatický melanóm

• Dabrafenib v kombinácii s trametinibom

Pacienti bez predchádzajúcej liečby

Účinnosť a bezpečnosť odporúčanej dávky trametinibu (2 mg jedenkrát denne) v kombinácii s dabrafenibom (150 mg dvakrát denne) v liečbe dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF bola sledovaná v dvoch skúšaní fázy III a jednej podpornej štúdií fázy I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

Štúdia MEK115306 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III porovnávajúca kombináciu dabrafenibu a trametinibu s dabrafenibom a placebom v prvej línii liečby u osôb s neresekovateľným (v štádiu IIIC) alebo metastatickým (v štádiu IV) kožným melanómom s pozitívou mutáciou V600E/K génu BRAF. Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS, progression free survival), s kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom celkového prežívania (OS, overall survival). Osoby boli rozdelené podľa hladín laktátdehydrogenázy (LDH) ($>$ horná hranica referenčného rozpätia (ULN) oproti \leq ULN) a mutácie génu BRAF (V600E oproti V600K).

Celkovo 423 osôb bolo randomizovaných 1:1 buď na kombináciu (N=211), alebo dabrafenib (N=212). Väčšina osôb boli belosi ($>$ 99%) a muži (53%) s mediánom veku 56 rokov (28% bolo \geq 65 rokov). Väčšina osôb mala ochorenie v štádiu IV M1c (67%). Väčšina osôb mala na začiatku LDH \leq ULN (65%), výkonnostný stav 0 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (72%) a viscerálne ochorenie (73%). Väčšina osôb mala mutáciu V600E génu BRAF (85%). Osoby s metastázami v mozgu neboli zaradené do skúšania.

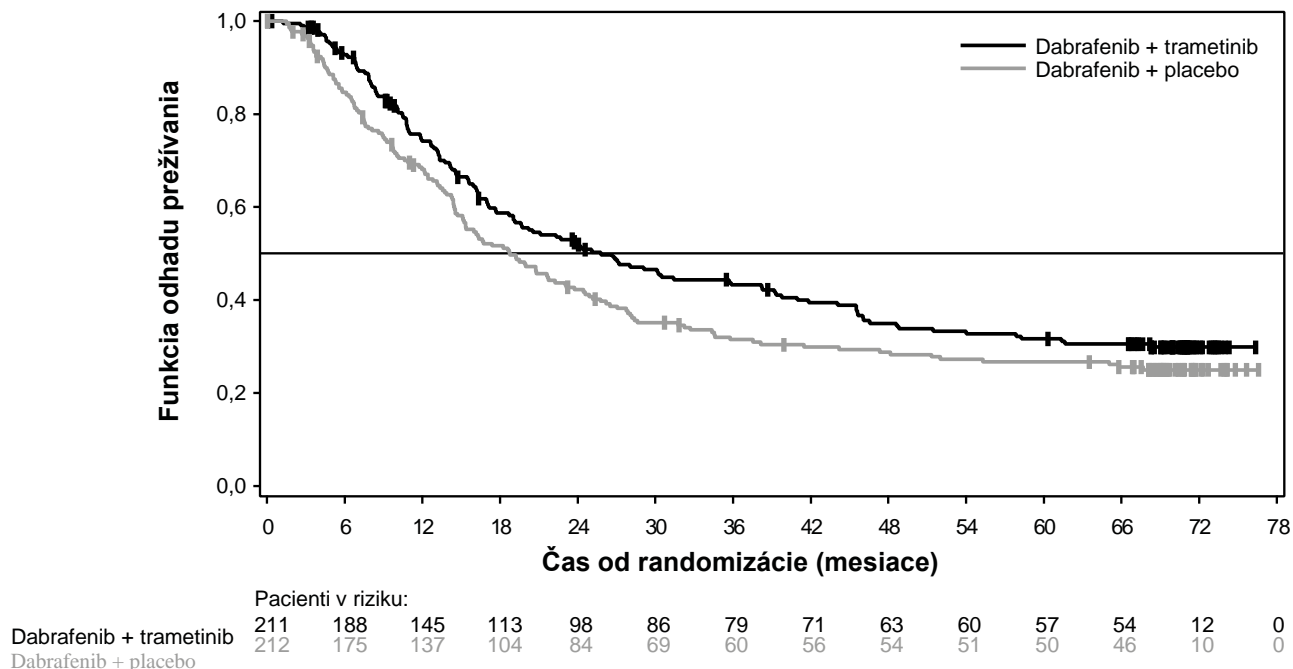
Medián OS a odhadovaná miera prežívania po 1 roku, 2 rokoch, 3 rokoch, 4 rokoch a 5 rokoch sú uvedené v tabuľke 6. Medián OS z analýzy OS po 5 rokoch bol pre skupinu s kombináciou približne o 7 mesiacov dlhší ako pre monoterapiu dabrafenibom (25,8 mesiacov oproti 18,7 mesiacom) s 5 ročnou mierou prežívania 32 % pri kombinácii oproti 27 % pri monoterapii dabrafenibom (tabuľka 6, obrázok 1). Kaplanova-Meierova krivka OS sa javí byť stabilizovaná od 3 do 5 rokov (pozri obrázok 1). 5-ročná miera celkového prežívania bola 40 % (95% IS: 31,2; 48,4) pre skupinu s kombináciou oproti 33 % (95% IS: 25,0; 41,0) v skupine s monoterapiou dabrafenibom u pacientov, ktorí mali pri vstupe do štúdie normálnu hladinu laktátdehydrogenázy, a 16 % (95% IS: 8,4; 26,0) v skupine s kombináciou oproti 14 % (95% IS: 6,8; 23,1) v skupine s monoterapiou dabrafenibom u pacientov, ktorí mali pri vstupe do štúdie zvýšenú hladinu laktátdehydrogenázy.

Tabuľka 6 Výsledky celkového prežívania v štúdiu MEK115306 (COMBI-d)

	Analýza OS (ukončenie zberu údajov: 12.1.2015)		5-ročná analýza OS (ukončenie zberu údajov: 10.12.2018)	
	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib+ placebo (n=212)
Počet pacientov				
Úmrtie (udalosť), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Odhad pre OS (mesiace)				
Medián (95% IS)	25,1 (19,2; NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Pomer rizík (95% IS)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-hodnota	0,011		NA	
Odhad celkového prežívania, % (95% IS)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + Placebo (n=212)	
Po 1 roku	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Po 2 rokoch	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Po 3 rokoch	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Po 4 rokoch	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Po 5 rokoch	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	

NR = Nedosiahnuté, NA = Neaplikovateľné

Obrázok 1 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania pre štúdiu MEK115306 (ITT populácia)



Zlepšenia pre primárny cieľový ukazovateľ PFS sa v skupine s kombináciou v porovnaní s monoterapiou dabrafenibom udržali počas 5 rokov. Zlepšenia v skupine s kombináciou v porovnaní s monoterapiou dabrafenibom sa tiež pozorovali pre celkovú mieru odpovede na liečbu (*overall response rate*, ORR) a dlhšie trvanie odpovede (*duration of response*, DoR) (tabuľka 7).

Tabuľka 7 Výsledky účinnosti pre štúdiu MEK115306 (COMBI-d)

Cieľový ukazovateľ	Primárna analýza (ukončenie zberu údajov: 26.8.2013)		Aktualizovaná analýza (ukončenie zberu údajov: 12.1.2015)		5-ročná analýza (ukončenie zberu údajov: 10.12.2018)	
	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)
PFS^a						
Progresívne ochorenie alebo úmrtie, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Medián PFS (mesiace) (95% IS)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Pomer rizík (95% IS)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
Hodnota P	0,035		< 0,001		NA	
ORR^b % (95% IS)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Rozdiel ORR (95% IS)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
Hodnota P	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DoR^c (mesiace) Medián (95% IS)	9,2 ^d (7,4; NR)	10,2 ^d (7,5; NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)

a Prežívanie bez progresie ochorenia (hodnotené skúšajúcimi)

b Celková miera odpovede na liečbu=úplná odpoveď + čiastočná odpoveď

c Trvanie odpovede

d V čase hlásenia väčšina ($\geq 59\%$) hodnotiacich odpovedí skúšajúcich stále prebiehala

e Rozdiel ORR vypočítaný na základe nezaokrúhleného výsledku ORR

f Aktualizovaná analýza nebola plánovaná a p-hodnota nebola upravená pre viacnásobné testovanie

NR=Nedosaiahnuté

NA = Neaplikovateľné

MEK116513 (COMBI-v):

Štúdia MEK116513 bola randomizovaná, otvorená štúdia fázy III s dvomi skupinami porovnávajúca kombinovanú liečbu dabrafenibom a trametinibom s vemurafenibom v monoterapii neresekovateľného alebo metastatického melanómu s pozitívou mutácie V600 génu BRAF. Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo OS s kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom PFS. Osoby boli rozdelené podľa hladín laktátdehydrogenázy (LDH) (> horná hranica referenčného rozpätia (ULN) oproti ≤ ULN) a mutácie génu BRAF (V600E oproti V600K).

Celkovo 704 osôb bolo randomizovaných 1:1 buď na kombináciu alebo vemurafenib. Väčšina osôb boli belosi (> 96%) a muži (55%) s mediánom veku 55 rokov (24% bolo ≥ 65 rokov). Väčšina osôb mala ochorenie v štádiu IV M1c (celkovo 61%). Väčšina osôb mala na začiatku LDH ≤ ULN (67%), výkonnostný stav podľa ECOG 0 (70%) a viscerálne ochorenie (78%). Celkovo 54% osôb malo na začiatku ochorenie na < 3 miestach. Väčšina osôb mala melanóm s pozitívou mutácie V600E génu BRAF (89%). Osoby s metastázami v mozgu neboli zaradené do skúšania.

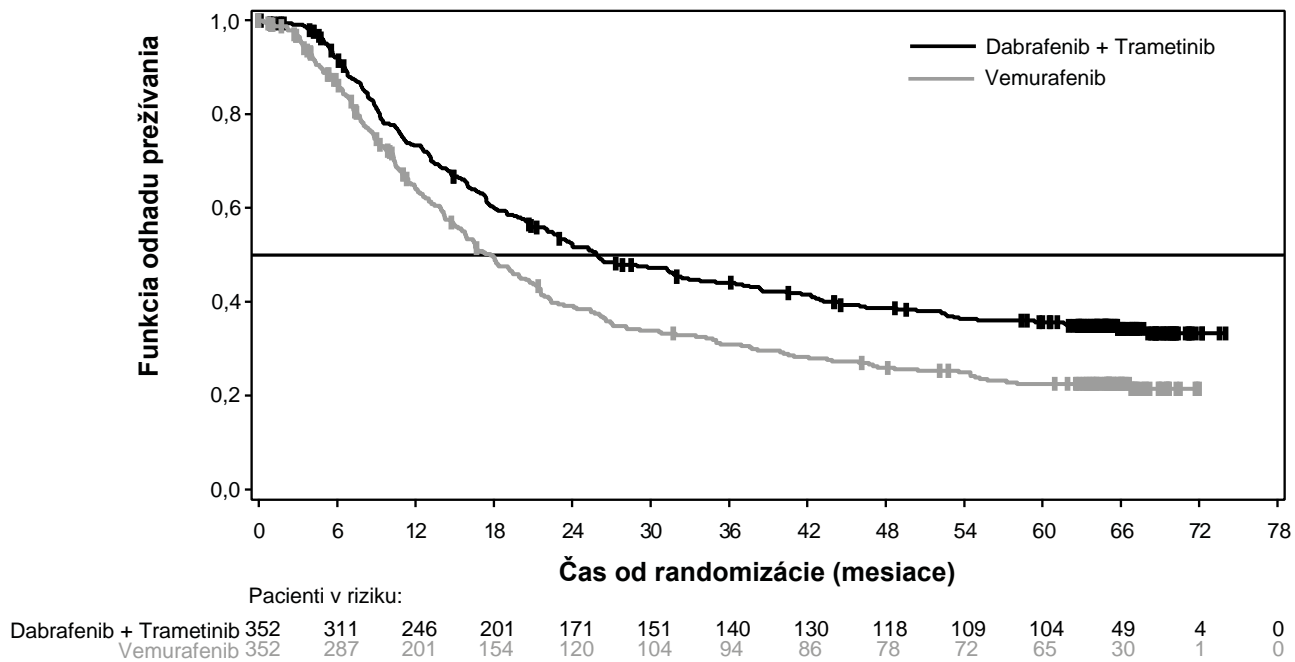
Medián OS a odhadovaná miera prežívania po 1 roku, 2 rokoch, 3 rokoch, 4 rokoch a 5 rokoch sú uvedené v tabuľke 8. Z analýzy OS po 5 rokoch bol medián OS pre skupinu s kombináciou o približne 8 mesiacov dlhšie ako medián OS pre monoterapiu vemurafenibom (26,0 mesiacov oproti 17,8 mesiacov) s 5-ročnou mierou prežívania 36 % pri kombinácii oproti 23 % pre monoterapiu vemurafenibom (tabuľka 8, obrázok 2). Kaplanova-Meierova krivka OS sa javí byť stabilizovaná od 3 do 5 rokov (pozri obrázok 2). 5-ročná miera celkového prežívania bola 46 % (95% IS: 38,8; 52,0) v skupine s kombináciou oproti 28 % (95% IS: 22,5; 34,6) v monoterapii vemurafenibom u pacientov, ktorí mali pri vstupe do štúdie normálnu hladinu laktátdehydrogenázy, a 16 % (95% IS 9,3; 23,3) v skupine s kombináciou oproti 10 % (95% IS: 5,1; 17,4) v skupine s monoterapiou vemurafenibom u pacientov, ktorí mali pri vstupe do štúdie zvýšenú hladinu laktátdehydrogenázy.

Tabuľka 8 Výsledky celkového prežívania v štúdiu MEK116513 (COMBI-v)

	Analýza OS (ukončenie zberu údajov: 13.3.2015)		5-ročná analýza OS (ukončenie zberu údajov: 08.10.2018)	
	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Počet pacientov				
Úmrtie (udalosť), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Odhad pre OS (mesiace)				
Medián (95% IS)	25,6 (22,6; NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Upravený pomer rizík (95% IS)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-hodnota	<0,001		NA	
Odhad celkového prežívania, % (95% IS)	Dabrafenib + trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
Po 1 roku	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
Po 2 rokoch	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Po 3 rokoch	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Po 4 rokoch	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Po 5 rokoch	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = Nedosiahnuté, NA = Neaplikovateľné

Obrázok 2 Kaplan-Meierove krivky celkového prežívania pre štúdiu MEK116513



Zlepšenia pre sekundárny cieľový ukazovateľ PFS sa v skupine s kombináciou v porovnaní s monoterapiou vemurafenibom udržali počas 5 rokov. Zlepšenia v skupine s kombináciou v porovnaní s monoterapiou vemurafenibom sa tiež pozorovali pre ORR a tiež dlhšie DoR (tabuľka 9).

Tabuľka 9 Výsledky účinnosti pre štúdiu MEK116513 (COMBI-v)

Cieľový ukazovateľ	Primárna analýza (ukončenie zberu údajov: 17.4.2014)		5-ročná analýza (ukončenie zberu údajov: 08.10.2018)	
	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
PFS^a				
Progresívne ochorenie alebo úmrtie, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Medián PFS (mesiace) (95% IS)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Pomer rizík (95% IS)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
Hodnota P	< 0,001		NA	
ORR^b % (95% IS)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Rozdiel ORR (95% IS)	13 (5,7; 20,2)		NA	
Hodnota P	0,0005		NA	
DoR^c (mesiace)				
Medián (95% IS)	13,8 ^d (11,0; NR)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)

a - Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (hodnotené skúšajúcimi)

b – Miera celkovej odpovede na liečbu = úplná odpoveď + čiastočná odpoveď

c – Trvanie odpovede

d – V čase hlásenia väčšina (59 % pre dabrafenib+trametinib a 42 % pre vemurafenib) odpovedí hodnotených skúšajúcimi stále prebiehala

NR = Nedosiahnuté

NA = Neaplikovateľné

Predchádzajúca liečba inhibítorom BRAF

K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov užívajúcich kombináciu dabrafenibu s trametinibom, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inhibítorom BRAF.

Časť B štúdie BRF113220 zahŕňala kohortu 26 pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby inhibítorom BRAF. Kombinácia trametinibu 2 mg jedenkrát denne a dabrafenibu 150 mg dvakrát denne preukázala obmedzenú klinickú aktivitu u pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby inhibítorom BRAF. Potvrdený výskyt odpovede hodnotený skúšajúcimi bol 15% (95% IS: 4,4; 34,9) a medián PFS bol 3,6 mesiacov (95% IS: 1,9; 5,2). Podobné výsledky sa pozorovali u 45 pacientov, ktorí prešli z dabrafenibu v monoterapii na kombináciu trametinibu 2 mg jedenkrát denne a dabrafenibu 150 mg dvakrát denne v časti C tejto štúdie. U týchto pacientov sa pozoroval potvrdený podiel odpovedí 13% (95% IS: 5,0; 27,0) s mediánom PFS 3,6 mesiacov (95% IS: 2; 4).

Pacienti s metastázami v mozgu

Účinnosť a bezpečnosť dabrafenibu v kombinácii s trametinibom u pacientov s melanómom s pozitívou mutáciou génu BRAF, ktorý metastázoval do mozgu, bola študovaná v nerandomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdii fázy II (štúdia COMBI-MB). Celkovo bolo 125 pacientov zaradených do jednej zo štyroch kohort:

- kohorta A: pacienti s melanómom s mutáciou V600E génu BRAF s asymptomatickými metastázami v mozgu bez predošlej lokálnej liečby mozgu a výkonnostným stavom ECOG 0 alebo 1.
- kohorta B: pacienti s melanómom s mutáciou V600E génu BRAF s asymptomatickými metastázami v mozgu s predšlou lokálnou liečbou mozgu a výkonnostným stavom ECOG 0 alebo 1.
- kohorta C: pacienti s melanómom s mutáciou V600D/K/R génu BRAF s asymptomatickými metastázami v mozgu s alebo bez predošlej lokálnej liečby mozgu a výkonnostným stavom ECOG 0 alebo 1.
- kohorta D: pacienti s melanómom s mutáciou V600D/K/R génu BRAF so symptomatickými metastázami v mozgu s alebo bez predošlej lokálnej liečby mozgu a výkonnostným stavom ECOG 0 alebo 1 alebo 2.

Primárnym koncovým bodom štúdie bola intrakraniálna odpoveď v kohorte A definovaná ako percento pacientov s potvrdenou intrakraniálnou odpoveďou hodnotenou skúšajúcim lekárom podľa upravených kritérií Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), verzia 1.1.

Intrakraniálne odpovede hodnotené podľa skúšajúceho lekára v kohortách B, C a D boli sekundárnym koncovým bodom štúdie. Kvôli malej veľkosti vzorky odzrkadlenej v širokom 95% IS je potrebné interpretovať výsledky v kohortách B, C, a D s opatrnosťou. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10 Údaje o účinnosti podľa hodnotenia skúšajúceho zo štúdie COMBI-MB

	Celá populácia liečených pacientov			
Koncové body/ hodnotenie	kohorta A N=76	kohorta B N=16	kohorta C N=16	kohorta D N=17
Miera intrakraniálnej odpovede, % (95% IS)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Trvanie intrakraniálnej odpovede, medián, mesiace (95% IS)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Celková miera odpovede, % (95% IS)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Prežívanie bez progresie, medián, mesiace (95% IS)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Celkové prežívanie, medián, mesiace (95% IS)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)

IS = Interval spoľahlivosti

NR = Nedosiahnuté

- *Dabrafenib v monoterapii*

Účinnosť dabrafenibu v liečbe dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s pozitívou mutáciou V600 génu BRAF bola hodnotená v 3 klinických skúšaníach (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] a BRF113710 [BREAK-2]), do ktorých boli zaradení pacienti s mutáciou V600E a/alebo V600K génu BRAF.

Do týchto klinických skúšaní bolo zaradených celkovo 402 osôb s mutáciou V600E génu BRAF a 49 osôb s mutáciou V600K génu BRAF. Pacienti s melanómom podmieneným mutáciami génu BRAF inými ako V600E boli vylúčení z konfirmačného skúšania a pokiaľ ide o pacientov s mutáciou V600K v klinických skúšaníach s jednou skupinou, zdá sa, že účinnosť je nižšia ako pri nádoroch s mutáciou V600E.

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov s melanómom prechovávajúcim mutácie V600 génu BRAF iné ako V600E a V600K. Účinnosť dabrafenibu u osôb po predchádzajúcej liečbe inhibítorom proteínkináz nebola skúmaná.

Pacienti bez predchádzajúcej liečby (výsledky zo štúdie fázy III [BREAK-3])

Účinnosť a bezpečnosť dabrafenibu boli hodnotené v randomizovanej, otvorenej štúdii fázy III [BREAK 3] porovnávajúcej dabrafenib s dakarbazínom (DTIC) u pacientov s pokročilým (neresekovateľným, v štádiu III) alebo metastatickým (v štádiu IV) melanómom s pozitívou mutácie V600E génu BRA bez predchádzajúcej liečby. Pacienti s melanómom podmieneným mutáciami génu BRAF inými ako V600E boli z účasti na štúdiu vylúčení.

Primárny cieľ tejto štúdie bol vyhodnotiť účinnosť dabrafenibu v porovnaní s DTIC v zmysle prežívania bez príznakov progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS) hodnoteného skúšajúcimi lekármi. Pacienti v skupine s DTIC mohli prejsť do skupiny s dabrafenibom po nezávislom rádiografickom potvrdení úvodnej progresie ochorenia. Východiskové charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami vyvážené. Šesťdesiat percent pacientov bolo mužov a 99,6% bolo belochov; priemerný vek bol 52 rokov, pričom 21% pacientov malo ≥ 65 rokov, 98,4% malo ECOG (výkonnostný stav) 0 alebo 1 a 97% pacientov malo metastatické ochorenie.

Vo vopred špecifikovanej analýze s dátumom uzávierky údajov 19. december 2011 sa dosiahlo významné zlepšenie v primárnom ciele, ktorým bolo PFS (HR=0,30; 95% IS 0,18; 0,51; $p < 0,0001$). Výsledky účinnosti z primárnej analýzy a *post-hoc* analýzy so 6-mesačným dodatočným sledovaním sú zhrnuté v tabuľke 11. Údaje o OS z ďalšej *post-hoc* analýzy založenej na dátume uzávierky údajov 18. december 2012 sú zobrazené na obrázku 3.

Tabuľka 11 Účinnosť u pacientov bez predchádzajúcej liečby (štúdia BREAK-3, 25. jún 2012)

	Uzávierka údajov k 19. decembru 2011		Uzávierka údajov k 25. júnu 2012	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia				
Medián, mesiace (95% IS)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
HR (95% IS)	0,30 (0,18; 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) P < 0,0001	
Celková odpoveď na liečbu^a				
% (95% IS)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Trvanie odpovede na liečbu				
Medián, mesiace (95% IS)	N=99 5,6 (4,8; NR)	N=12 NR (5,0; NR)	N=110 8,0 (6,6; 11,5)	N=15 7,6 (5,0; 9,7)

Skratky: IS: interval spoľahlivosti; DTIC: dakarbazín; HR: pomer rizík (hazard ratio); NR: nedosiahnuté

a Definovaná ako potvrdená úplná + čiastočná odpoveď na liečbu.

Pri uzávierke údajov k 25. júnu 2012 prešlo do skupiny s dabrafenibom tridsaťpäť (55,6%) zo 63 osôb randomizovaných do skupiny s DTIC a k progresii ochorenia alebo k úmrtiu došlo u 63% osôb randomizovaných do skupiny s dabrafenibom a u 79% osôb randomizovaných do skupiny s DTIC. Medián PFS po prechode do druhej liečebnej skupiny bol 4,4 mesiaca.

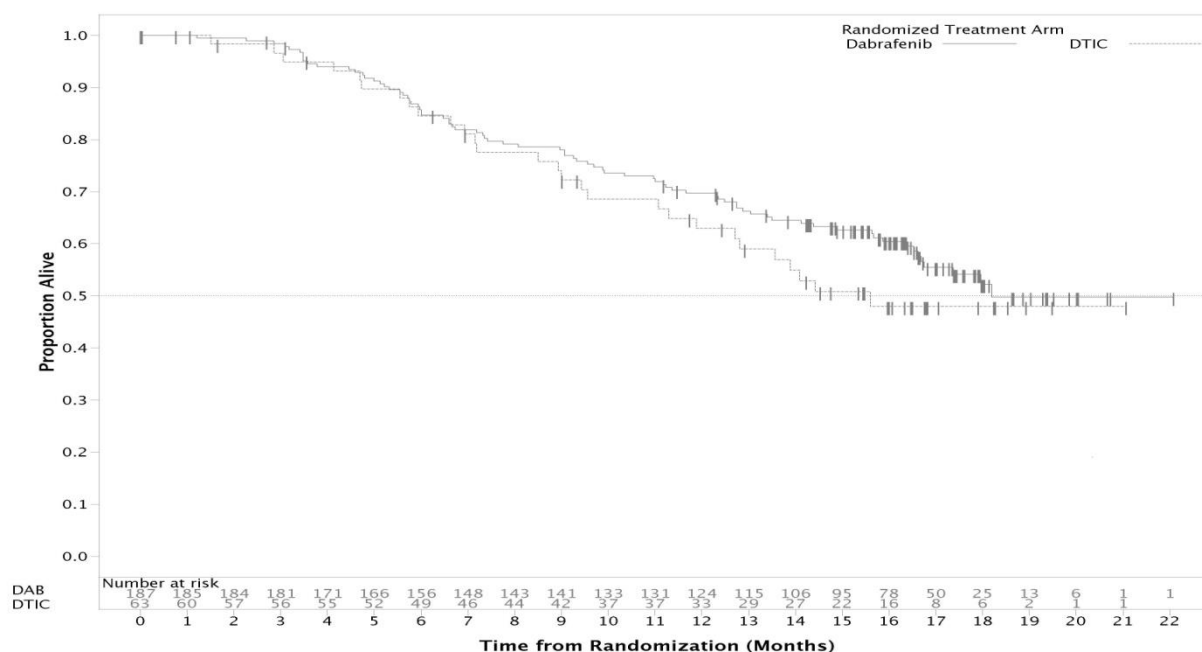
Tabuľka 12 Údaje o prežívaní z primárnej analýzy a post-hoc analýz

Dátum uzávierky údajov	Liečba	Počet úmrtí (%)	Pomer rizík (95% IS)
19. december 2011	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	Dabrafenib	21 (11%)	
25. jún 2012	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	Dabrafenib	55 (29%)	
18. december 2012	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	Dabrafenib	78 (42%)	

^(a) Pacienti neboli v čase prechodu do druhej liečebnej skupiny cenzurovaní

Údaje o OS z ďalšej *post-hoc* analýzy založenej na dátume uzávierky údajov 18. december 2012 preukázali, že OS v dĺžke 12 mesiacov sa dosiahlo u 63% pacientov liečených DTIC a u 70% pacientov liečených dabrafenibom.

Obrázok 3 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania (BREAK-3) (18. december 2012)



Randomizovaná liečebná skupina (Randomized Treatment Arm), Dabrafenib, DTIC, podiel preživších (Proportion Alive), Počet pacientov v riziku (Number at risk), čas od randomizácie (mesiace) (Time from Randomization (months))

Pacienti s metastázami v mozgu (výsledky zo štúdie fázy II (BREAK-MB))

BREAK-MB bola multicentrická, otvorená štúdia fázy II s dvoma kohortami usporiadaná tak, aby hodnotila intrakraniálnu odpoveď na dabrafenib u osôb s histologicky potvrdeným melanómom (štádia IV) s pozitívou mutáciou BRAF (V600E alebo V600K) a metastázami v mozgu. Osoby boli zaradené do kohorty A (osoby bez predchádzajúcej lokálnej liečby metastáz v mozgu), alebo do kohorty B (osoby, ktoré podstúpili predchádzajúcu lokálnu liečbu metastáz v mozgu).

Primárny cieľ štúdie bol výskyt celkovej intrakraniálnej odpovede (*overall intracranial response rate, OIRR*) v populácii pacientov s mutáciou V600E hodnotený skúšajúcimi lekármi. Potvrdený OIRR a ďalšie výsledky účinnosti založené na hodnotení skúšajúcimi lekármi sú uvedené v tabuľke 13.

Tabuľka 13 Údaje o účinnosti u pacientov s metastázami v mozgu (štúdia BREAK-MB)

	Populácia všetkých liečených osôb			
	Mutácia V600E génu BRAF (primárna)		Mutácia V600K génu BRAF	
	Kohorta A N=74	Kohorta B N=65	Kohorta A N=15	Kohorta B N=18
Výskyt celkovej intrakraniálnej odpovede,% (95% IS)^a				
	39% (28,0; 51,2) P < 0,001 ^b	31% (19,9; 43,4) P < 0,001 ^b	7% (0,2; 31,9)	22% (6,4; 47,6)
Trvanie intrakraniálnej odpovede, medián, mesiace (95% IS)				
	N=29 4,6 (2,8; NR)	N=20 6,5 (4,6; 6,5)	N=1 2,9 (NR, NR)	N=4 3,8 (NR, NR)
Celková odpoveď na liečbu,% (95% IS)^a				
	38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)
Trvanie odpovede na liečbu, medián, mesiace (95% IS)				
	N=28 5,1 (3,7; NR)	N=20 4,6 (4,6; 6,5)	NA	N=5 3,1 (2,8; NR)
Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia, mesiace (95% IS)				
	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
Celkové prežívanie, medián, mesiace (95% IS)				
Medián, mesiace	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NR)

Skratky: IS: interval spoľahlivosti; NR: nedosiahnuté; NA: neaplikovateľné

a Potvrdená odpoveď.

b Táto štúdia bola usporiadaná tak, aby podporila alebo odmietla nulovú hypotézu o OIRR \leq 10% (založenú na historických výsledkoch) v prospech alternatívnej hypotézy o OIRR \geq 30% u osôb s pozitívou mutácie V600E génu BRAF.

Pacienti, ktorí v predchádzajúcom období neboli liečení alebo u ktorých došlo k zlyhaniu minimálne jednej predchádzajúcej systémovej liečby (výsledky zo štúdie fázy II [BREAK-2])

BRF113710 (BREAK-2) bola multicentrická štúdia s jednou skupinou, do ktorej bolo zaradených 92 osôb s metastatickým melanómom (štádium IV) s potvrdenou pozitívou mutácie V600E alebo V600K génu BRAF.

Skúšajúcim lekárom hodnotený potvrdený výskyt odpovede na liečbu u pacientov s metastatickým melanómom s mutáciou V600E génu BRAF (n=76) bol 59% (95% IS: 48,2; 70,3) a medián DoR na liečbu bol 5,2 mesiaca (95% IS: 3,9; nevypočítateľné) na základe mediánu času sledovania 6,5 mesiaca. U pacientov s metastatickým melanómom s pozitívou mutácie V600K génu BRAF (n=16) bol výskyt odpovede na liečbu 13% (95% IS: 0,0; 28,7) s mediánom DoR na liečbu 5,3 mesiaca (95% IS: 3,7; 6,8). Hoci boli údaje obmedzené nízkym počtom pacientov, zdá sa, že medián OS sa zhodoval s údajmi získanými u pacientov s nádormi s pozitívou mutácie V600E génu BRAF.

Adjuvantná liečba melanómu v III. štádiu

BRF115532 (COMBI-AD)

Účinnosť a bezpečnosť dabrafenibu v kombinácii s trametinibom sa hodnotila v štúdiu fázy III, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdiu, do ktorej boli zahrnutí pacienti s melanómom v III. štádiu (štádium IIIA [metastázy lymfatických uzlín > 1 mm], IIIB alebo IIIC) s mutáciou V600 E/K génu BRAF, po kompletnej resekcii.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1, aby dostávali kombinovanú liečbu (dabrafenib 150 mg dvakrát denne a trametinib 2 mg raz denne) alebo dve placebá po dobu 12 mesiacov. Nábor si vyžadoval kompletnú resekciu melanómu s úplnou lymfadenektómiou počas 12 týždňov pred randomizáciou. Akákoľvek predošlá systémová liečba proti rakovine, vrátane ožarovania, nebola povolená. Pacienti s anamnézou predchádzajúcej malignity, ak boli bez príznakov ochorenia počas posledných 5 rokov, mohli byť zaradení. Pacienti s malignitami s potvrdenou aktiváciou mutácií RAS nemohli byť zaradení. Pacienti boli stratifikovaní podľa typu mutácie (V600E verus V600K) a štádia ochorenia pred chirurgickým zákrokom podľa 7. vydania systému štádií melanómu Amerického spoločného výboru pre rakovinu (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) (podľa podstupňa III. štádia, indikujúceho rôznu úroveň postihnutia lymfatických uzlín a veľkosti primárneho tumoru a ulcerácie). Primárnym koncovým bodom bolo prežítie bez relapsu podľa hodnotenia skúšajúceho lekára (*relapse free survival, RFS*), definované ako čas od randomizácie do návratu ochorenia alebo smrti z akejkoľvek príčiny. Rádiologické hodnotenie nádoru sa vykonalo každé 3 mesiace počas prvých 2 rokov a následne každých 6 mesiacov, až kým sa zaznamenal prvý relaps. Sekundárne koncové body zahŕňali celkové prežítie (*overall survival, OS*; hlavný sekundárny koncový bod), neprítomnosť relapsu (*freedom from relapse, FFR*) a prežítie bez vzdialených metastáz (*distant metastasis-free survival, DMFS*).

Celkovo 870 pacientov bolo randomizovaných do ramien s kombinovanou liečbou (n=438) a placebom (n=432). Väčšina pacientov bola kaukazskej rasy (99 %) a mužského pohlavia (55 %), s mediánom veku 51 rokov (18 % malo ≥ 65 rokov). Štúdia zahŕňala pacientov vo všetkých podstupňoch III. štádia ochorenia pred resekciou; 18 % z týchto pacientov malo postihnutie lymfatických uzlín identifikovateľné iba mikroskopicky, bez primárnej nádorovej ulcerácie. Väčšina pacientov mala mutáciu V600 génu BRAF (91 %). V čase primárnej analýzy bol medián trvania ďalšieho sledovania (čas od randomizácie do posledného kontaktu alebo smrti) 2,83 roka v ramene s kombináciou dabrafenibu a trametinibu a 2,75 roka v ramene s placebom.

Výsledky primárnej analýzy pre RFS sú uvedené v tabuľke 14. Štúdia preukázala medzi ramenami štatisticky významný rozdiel pre primárny koncový ukazovateľ RFS, medián RFS bol 16,6 mesiacov v ramene s placebom a pre rameno s kombinovanou liečbou ešte nebol dosiahnutý (HR: 0,7; 95% interval spoľahlivosti: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Zaznamenaný prínos RFS sa konzistentne preukázal vo všetkých podskupinách pacientov vrátane veku, pohlavia a rasy. Výsledky boli tiež jednotné naprieč stratifikačnými faktormi pre štádium ochorenia a mutáciu V600 génu BRAF.

Tabuľka 14 Výsledky RFS podľa hodnotenia skúšajúceho lekára pre štúdiu BR115532 (COMBI-AD, primárna analýza)

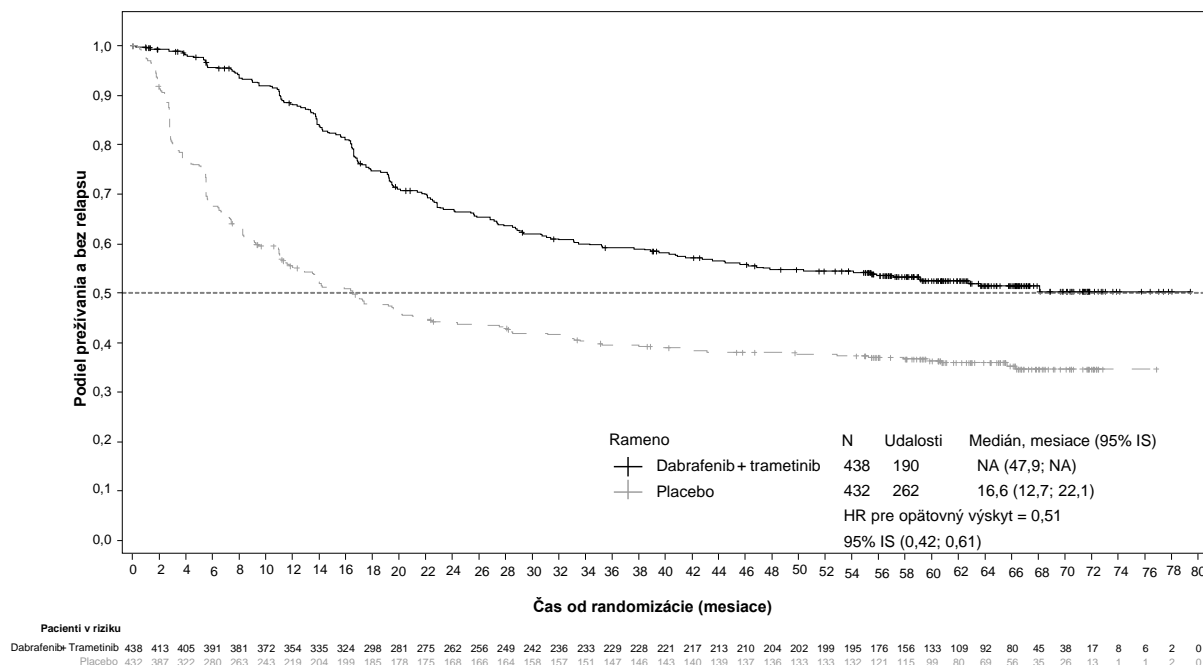
RFS parameter	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Počet udalostí, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Rekurencia	163 (37 %)	247 (57 %)
Relaps so vzdialenou metastázou	103 (24 %)	133 (31 %)
Smrť	3 (<1 %)	1 (<1 %)
Medián (mesiace)	NE	16,6
(95% IS)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Pomer rizík ^[1]		0,47
(95% IS)		(0,39; 0,58)
p-hodnota ^[2]		$1,53 \times 10^{-14}$
1-ročná miera (95% IS)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-ročná miera (95% IS)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-ročná miera (95% IS)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,5; 0,44)

^[1] Pomer rizík sa vypočítal podľa stratifikovaného Pikeovho modelu.

^[2] P-hodnota sa vypočítala podľa obojstranného stratifikovaného logrank testu (stratifikačné faktory boli štádium ochorenia – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – a typ mutácie V600 génu BRAF – V600E vs. V600K) NE = neodhadnuteľné

Podľa aktualizovaných údajov počas ďalších 29 mesiacov následného sledovania bol v porovnaní s primárnou analýzou (minimálne obdobie následného sledovania 59 mesiacov) benefit RFS zachovaný s odhadovaným pomerom rizík 0,51 (95% IS: 0,42; 0,61) (obrázok 4). Podiel 5-ročného RFS bol 52 % (95% IS: 48, 58) v ramene s kombinovanou liečbou v porovnaní s 36 % (95% IS: 32, 41) v ramene s placebom.

Obrázok 4 Kaplanove-Meierove krivky RFS pre štúdiu BRF115532 (ITT populácia, aktualizované výsledky)



Na základe 153 udalostí (60 [14 %] v ramene s kombinovanou liečbou a 93 [22 %] v ramene s placebom) zodpovedajúcich 26 % frakcii informácií z celkového cieľového počtu 597 udalostí OS, bol odhadovaný pomer rizík pre OS 0,57 (95% IS: 0,42; 0,79; p=0,0006). Tieto výsledky nedosiahli vopred špecifikovanú hranicu pre potvrdenie štatistickej významnosti pri prvej interim analýze OS (HR=0,50; p=0,000019). Odhad prežívania po 1. a 2. roku od randomizácie bol 97 % a 91 % v ramene s kombinovanou liečbou a 94 % a 83 % v ramene s placebom, v uvedenom poradí.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Štúdiá BRF113928

Účinnosť a bezpečnosť dabrafenibu v kombinácii s trametinibom sa hodnotila v štúdií fázy II, trojkohortnej, multicentrickej, nerandomizovanej a otvorenej štúdií, do ktorej boli zahrnutí pacienti s NSCLC v štádiu IV s mutáciou V600E génu BRAF. Primárny cieľový ukazovateľ bol ORR podľa hodnotenia RECIST 1.1, hodnotené podľa skúšajúceho lekára. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali DoR, PFS, OS, bezpečnosť a populačnú farmakokinetiku. ORR, DoR a PFS boli pre analýzu citlivosti hodnotené aj nezávislou posudkovou komisiou (*Independent Review Committee, IRC*).

Kohorty boli zaradené sekvenčne:

- Kohorta A: Monoterapia (dabrafenib 150 mg dvakrát denne), zaradených 84 pacientov. 78 pacientov malo predošlú systémovú liečbu metastázujúceho ochorenia.
- Kohorta B: Kombinovaná liečba (dabrafenib 150 mg dvakrát denne a trametinib 2 mg raz denne), zaradených 59 pacientov. 57 pacientov malo 1-3 línie predošlej systémovej liečby metastázujúceho ochorenia. 2 pacienti nemali žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu a boli zahrnutí do analýzy pacientov zaradených do kohorty C.
- Kohorta C: Kombinovaná liečba (dabrafenib 150 mg dvakrát denne a trametinib 2 mg raz denne), 34 pacientov. Všetci pacienti dostali skúšaný liek ako prvolíniiovú liečbu metastázujúceho ochorenia.

Z celkového počtu 93 pacientov, ktorí boli zaradení na kombinovanú liečbu v kohortách B a C, bola väčšina kaukazskej rasy (> 90%), s porovnateľným zastúpením ženského a mužského pohlavia (54% oproti 46%), s mediánom veku 64 rokov u pacientov v druhej alebo vyššej línii a 68 rokov u pacientov v prvej línii. Väčšina pacientov (94%) zaradená v kohortách s kombinovanou liečbou mala skóre výkonnostného stavu 0 alebo 1 podľa ECOG. 26 pacientov (28%) nikdy predtým nefajčilo. Väčšina pacientov mala histológiu neskvamózneho charakteru. V predtým liečenej populácii dostalo 38 pacientov (67%) jednu líniiu systémovej protinádorovej liečby metastázujúceho ochorenia.

V čase primárnej analýzy bola hodnota primárneho cieľového ukazovateľa ORR podľa hodnotenia skúšajúceho lekára v populácii liečenej v prvej línii bola 61,1% (95% IS, 43,5%; 76,9%) a v predtým liečenej populácii bola 66,7% (95% IS, 52,9%, 78,6%). Tieto hodnoty dosiahli hladinu štatistickej významnosti pre zamietnutie nulovej hypotézy, podľa ktorej bola ORR dabrafenibu v kombinácii s trametinibom pri uvedenej populácii s NSCLC menej alebo rovná hodnote 30%. Hodnotenie výsledkov ORR nezávislou posudkovou komisiou bolo v súlade s hodnotením skúšajúceho lekára. Pri nepriamom porovnaní bola účinnosť kombinácie s trametinibom lepšia ako dabrafenib v monoterapii v kohorte A. Záverečná analýza účinnosti vykonaná 5 rokov po prvej dávke poslednému subjektu je uvedená v tabuľke 15.

Tabuľka 15 Súhrnné výsledky účinnosti v kohortách s kombinovanou liečbou podľa hodnotenia skúšajúceho lekára a nezávislého posudku rádiológa

Cieľový ukazovateľ	Analýza	Kombinácia v 1. línii N = 36¹	Kombinácia v 2. línii plus N = 57¹
Celková potvrdená odpoveď n (%) (95% IS)	Podľa skúšajúceho lekára	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1)
	Podľa IRC	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Medián DoR Mesiace (95% IS)	Podľa skúšajúceho lekára	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	Podľa IRC	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
Medián PFS Mesiace (95% IS)	Podľa skúšajúceho lekára	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	Podľa IRC	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Medián OS Mesiace (95% IS)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ ukončenie zberu údajov: 7. január 2021

Predĺženie QT intervalu

Najhoršie predĺženie QTc intervalu o > 60 milisekúnd (ms) sa pozorovalo u 3% osôb liečených dabrafenibom (u jednej osoby z integrovanej populácie pre analýzu bezpečnosti to bolo o > 500 ms). V štúdií MEK115306 fázy III nemali žiadni pacienti liečení trametinibom v kombinácii s dabrafenibom najhorší prípad predĺženia QTcB na >500 ms; QTcB sa zvýšil o viac ako 60 ms oproti východiskovej hodnote u 1% (3/209) pacientov. V štúdií MEK116513 fázy III štyria pacienti (1%) liečení trametinibom v kombinácii s dabrafenibom mali zvýšenie QTcB 3. stupňa (> 500 ms). Dvaja z týchto pacientov mali zvýšenie QTcB 3. stupňa (> 500 ms), ktoré bolo tiež zvýšením > 60 ms oproti východiskovej hodnote.

Možný vplyv dabrafenibu na predĺženie QT intervalu sa hodnotil v špecializovanej štúdií predĺženia QT pri viacnásobnom podaní lieku. 32 účastníkom skúšania s mutáciou V600 génu BRAF v nádorových bunkách bola dvakrát denne podaná supratherapeutická dávka dabrafenibu 300 mg. Nezaznamenal sa žiadny klinicky významný vplyv dabrafenibu alebo jeho metabolitov na QTc interval.

Iné štúdie - analýza kontroly pyrexie

Štúdia CPDR001F2301 (COMBI-i) a štúdia CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pyrexia sa pozoruje u pacientov liečených kombinovanou liečbou dabrafenibom a trametinibom. Počítačové registračné štúdie pre kombinovanú liečbu neresekovateľného alebo metastatického melanómu (COMBI-d a COMBI-v; celkovo N=559) a adjuvantnú liečbu melanómu (COMBI-AD, N=435) odporúčali v prípade pyrexie (horúčka $\geq 38,5$ °C) prerušiť iba liečbu dabrafenibom. V dvoch nasledujúcich štúdiách s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom (kontrolné rameno COMBI-i, N=264) a s adjuvantnou liečbou melanómu (COMBI-Aplus, N=552) bolo odporúčané prerušenie liečby obidvomi liekmi, keď je teplota pacienta ≥ 38 °C (COMBI- Aplus), alebo pri prvom príznaku pyrexie (COMBI-i; COMBI-Aplus pre rekurentnú pyrexiu). V štúdiách COMBI-i a COMBI-Aplus bol nižší výskyt pyrexie stupňa 3/4, komplikovanej pyrexie, hospitalizácie z dôvodu závažných nežiaducich udalostí pyrexie vyžadujúcich si osobitnú pozornosť (*adverse events of special interest - AESI*), doby trvania AESI pyrexie a trvalého prerušenia liečby obidvomi liekmi z dôvodu AESI pyrexie (iba v prípade adjuvantnej liečby) v porovnaní s COMBI-d, COMBI-v a COMBI-AD. Štúdia COMBI-Aplus splnila svoj primárny cieľový ukazovateľ so zloženou mierou výskytu 8,0 % (95% IS: 5,9; 10,6) pri pyrexii stupňa 3/4, hospitalizácii kvôli pyrexii alebo trvalom ukončení liečby kvôli pyrexii v porovnaní s 20,0 % (95% IS: 16,3; 24,1) pre historickú kontrolu (COMBI-AD).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s dabrafenibom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s melanómom a solídnyimi malígnymi nádormi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Dabrafenib sa po perorálnom podaní absorbuje s mediánom času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie 2 hodiny po podaní dávky. Priemerná absolútna biologická dostupnosť perorálne podaného dabrafenibu je 95% (90% IS: 81, 110%). Expozícia dabrafenibu (C_{max} a AUC) sa zvýšila úmerne dávke v rozmedzí od 12 mg do 300 mg po podaní jednorazovej dávky, ale jej zvýšenie bolo menej ako úmerné dávke po opakovanom podávaní dávky dvakrát denne. Pri opakovanom podávaní bolo pozorované zníženie expoziácie, ktoré bolo pravdepodobne dôsledkom indukcie vlastného metabolizmu dabrafenibu. Priemerný pomer kumulácie AUC v Deň 18/Deň 1 bol 0,73. Po podávaní 150 mg dvakrát denne bol geometrický priemer C_{max} 1 478 ng/ml, $AUC_{(0-\tau)}$ 4 341 ng*h/ml a koncentrácie pred podaním dávky (C_{τ}) 26 ng/ml.

Podanie dabrafenibu s jedlom znížilo biologickú dostupnosť (hodnota C_{max} sa znížila o 51% a hodnota AUC sa znížila o 31%) a spomalilo absorpciu dabrafenibu z kapsúl v porovnaní s podaním nalačno.

Distribúcia

Dabrafenib sa viaže na ľudské plazmatické bielkoviny, a to z 99,7%. Rovnovážny distribučný objem po intravenóznom podaní mikrodávky je 46 l.

Biotransformácia

Dabrafenib sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP2C8 a CYP3A4 na hydroxy-dabrafenib, ktorý sa pri následnej oxidácii sprostredkovanou CYP3A4 mení na karboxy-dabrafenib. Karboxy-dabrafenib môže byť neenzymatickým procesom dekarboxylovaný na desmetyl-dabrafenib. Karboxy-dabrafenib sa vylučuje žlčou a močom. Desmetyl-dabrafenib sa môže tvoriť aj v čreve a opätovne sa absorbovať. Desmetyl-dabrafenib sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 na oxidačné metabolity. Konečný polčas hydroxy-dabrafenibu sa zhoduje s konečným polčasom pôvodného liečiva a rovná sa 10 hodinám, zatiaľ čo karboxy- a desmetyl-metabolity vykazovali dlhšie polčasy (21 - 22 hodín). Priemerný pomer hodnoty AUC metabolitu voči hodnote AUC pôvodného liečiva po opakovanom podávaní bol 0,9; 11 a 0,7 pre hydroxy-, karboxy- a desmetyl-dabrafenib, v uvedenom poradí. Na základe expozície, relatívnej účinnosti a farmakokinetických vlastností sa predpokladá, že hydroxy- aj desmetyl-dabrafenib pravdepodobne prispievajú ku klinickému účinku dabrafenibu, zatiaľ čo účinok karboxy-dabrafenibu pravdepodobne nie je významný.

In vitro skúšania na možnosť liekových interakcií

Dabrafenib je substrát ľudského P-glykoproteínu (Pgp) a ľudského BCRP *in vitro*. Tieto transportéry však majú miminálny vplyv na biologickú dostupnosť a elimináciu perorálne podaného dabrafenibu a riziko klinicky významných liekových interakcií s inhibítormi Pgp alebo BCRP je nízke. Dabrafenib ani jeho 3 hlavné metabolity sa neprejavili ako inhibítory Pgp *in vitro*.

Hoci dabrafenib a jeho metabolity, hydroxy-dabrafenib, karboxy-dabrafenib a desmetyl-dabrafenib boli v podmienkach *in vitro* inhibítormi ľudského transportéra organických aniónov (OAT) 1 a OAT3, a dabrafenib a jeho desmetyl metabolit boli v podmienkach *in vitro* inhibítormi transportéra organických katiónov 2 (OCT2), riziko liekovej interakcie pri týchto transportéroch je minimálne vzhľadom na klinickú expozíciu dabrafenibu a jeho metabolitov.

Eliminácia

Konečný polčas dabrafenibu po intravenóznom podaní jednorazovej mikrodávky je 2,6 hodiny. Konečný polčas dabrafenibu po jednorazovej perorálnej dávke je 8 hodín v dôsledku eliminácie obmedzenej rýchlosťou absorpcie po perorálnom podaní (premenlivá farmakokinetika). Hodnota i.v. plazmatického klírensu je 12 l/h.

Po perorálnom podaní je hlavnou cestou eliminácie dabrafenibu metabolizácia sprostredkovaná CYP3A4 a CYP2C8. Látky súvisiace s dabrafenibom sa vylučujú hlavne stolicou, pričom 71% perorálnej dávky sa vylúčilo stolicou, 23% sa vylúčilo močom iba vo forme metabolitov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Populačná farmakokinetická analýza ukazuje, že mierne zvýšené hladiny bilirubínu a/alebo AST (na základe klasifikácie podľa Národného inštitútu pre výskum rakoviny [*National Cancer Institute*, NCI]) významne neovplyvňujú perorálny klírens dabrafenibu. Okrem toho, mierna porucha funkcie pečene definovaná podľa hladiny bilirubínu a hladiny AST nemala významný vplyv na plazmatické koncentrácie metabolitov dabrafenibu. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene. Keďže metabolizácia v pečeni a vylučovanie žlčou sú hlavnými cestami eliminácie dabrafenibu a jeho metabolitov, pacientom so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa má dabrafenib podávať obozretne (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Populačná farmakokinetická analýza poukazuje na to, že mierna porucha funkcie obličiek neovplyvňuje perorálny klírens dabrafenibu. Hoci údaje týkajúce sa stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek sú obmedzené, tieto údaje môžu naznačovať, že nemá klinicky významný vplyv. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že vek nemá významný vplyv na farmakokinetiku dabrafenibu. Vek nad 75 rokov bol významným predpovedným faktorom plazmatických koncentrácií karboxy- a desmetyl-dabrafenibu, pričom u osôb vo veku ≥ 75 rokov bola expozícia o 40% vyššia ako u osôb vo veku < 75 rokov.

Telesná hmotnosť a pohlavie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pohlavie a telesná hmotnosť ovplyvňujú perorálny klírens dabrafenibu; telesná hmotnosť ovplyvňovala aj distribučný objem a distribučný klírens po perorálnom podaní. Tieto farmakokinetické rozdiely sa nepovažovali za klinicky významné.

Rasa

V populačnej farmakokinetickej analýze sa nepreukázal žiadny významný rozdiel vo farmakokinetike dabrafenibu medzi pacientami ázijského pôvodu a belochmi. K dispozícii nie sú dostatočné údaje, aby bolo možné zhodnotiť potenciálny vplyv iných rás na farmakokinetiku dabrafenibu.

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku dabrafenibu u pediatrických pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie karcinogenity s dabrafenibom sa neuskutočnili. Dabrafenib nebol mutagénny ani klastogénny v *in vitro* testoch na baktériách a kultivovaných cicavčích bunkách a v *in vivo* mikronukleovom teste na hlodavcoch.

V kombinovaných štúdiách samičej fertility, skorého embryonálneho a embryofetálneho vývoja vykonaných na potkanoch došlo k zníženiu počtu žltých teliesok vo vaječníkoch gravidných samíc pri dávke 300 mg/kg/deň (približne 3-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC), ale nezistil sa žiaden vplyv na estrálny cyklus, párenie alebo index plodnosti. Vývojová toxicita zahŕňajúca embryoletalitu a defekty ventrikulárneho septa a zmeny tvaru týmusu bola pozorovaná pri dávke 300 mg/kg/deň a spomalený vývoj kostry a znížená telesná hmotnosť plodu pri dávke ≥ 20 mg/kg/deň ($\geq 0,5$ -násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC).

Štúdie samčej fertility s dabrafenibom sa neuskutočnili. V štúdiách s opakovaným podávaním sa však u potkanov a psov pozorovala degenerácia/zmenšenie semenníkov (pri $\geq 0,2$ -násobku klinickej expozície u ľudí na základe AUC). Zmeny semenníkov u potkanov a psov boli prítomné aj po 4-týždňovom zotavovacom období (pozri časť 4.6).

U psov sa pozorovali kardiovaskulárne účinky, vrátane degenerácie/nekrózy koronárnej tepny a/alebo krvácania z koronárnej tepny, hypertrofie predsieňovokomorových chlopní/krvácania z predsieňovokomorových chlopní a fibrovaskulárnej proliferácie v srdcových predsieňach (pri ≥ 2 -násobku klinickej expozície u ľudí na základe AUC). U myši sa pozoroval fokálny arteriálny/perivaskulárny zápal rôznych tkanív a u potkanov sa pozoroval zvýšený výskyt degenerácie pečenevej tepny a spontánnej degenerácie kardiomyocytov so zápalom (spontánna kardiomyopatia) (u potkanov pri $\geq 0,5$ -násobku a u myši pri $\geq 0,6$ -násobku klinickej expozície). U myši sa pozorovali účinky na pečeň vrátane hepatocelulárnej nekrózy a zápalu (pri $\geq 0,6$ -násobku klinickej expozície). U niekoľkých psov sa pri dávke ≥ 20 mg/kg/deň (≥ 9 -násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) pozoroval bronchoalveolárny zápal pľúc, ktorý sa spájal s plytkým a/alebo namáhavým dýchaním.

U psov a potkanov, ktorým bol podávaný dabrafenib, sa pozorovali reverzibilné hematologické účinky. V štúdiách trvajúcich až 13 týždňov sa u psov a potkanov pozoroval pokles počtu retikulocytov a/alebo množstva červených krviniek (pri ≥ 10 -násobku a 1,4-násobku klinickej expozície, v uvedenom poradí).

V štúdiách juvenilnej toxicity na potkanoch sa pozorovali účinky na rast (kratšia dĺžka dlhých kostí), renálna toxicita (depozity v tubuloch, zvýšený výskyt kortikálnych cýst a bazofílie tubulov a reverzibilné zvýšenie koncentrácie močoviny a/alebo kreatinínu) a testikulárna toxicita (degenerácia a dilatácia tubulov)($\geq 0,2$ -násobok klinickej expozície u dospelých ľudí na základe AUC).

Dabrafenib bol fototoxický v *in vitro* teste 3T3 NRU (*Neutral Red Uptake* - inkorporácia neutrálnej červene) s použitím myších fibroblastov a *in vivo* v perorálnej fototoxickej štúdiu u bezsrstých myší pri dávkach ≥ 100 mg/kg (> 44 -násobok klinickej expozície na základe C_{max}).

Kombinácia s trametinibom

V štúdiu na psoch, v ktorej sa trametinib a dabrafenib podávali v kombinácii počas 4 týždňov, sa pozorovali prejavy gastrointestinálnej toxicity a znížená lymfoidná celularita týmusu pri nižších expozíciách ako na psoch, ktorým sa podával samotný trametinib. Ďalej sa tiež pozorovali podobné toxicity ako v porovnateľných štúdiách s monoterapiou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Mikrokryštalická celulóza
Magnéziumstearát
Kolooidný oxid kremičitý

Obal kapsuly

Červený oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)
Hypromelóza (E464)

Čierny atrament

Čierny oxid železitý (E172)
Šelak
Propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadná biela fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom so závitom a silikagélovým vysúšadlom.

Každá fľaška obsahuje buď 28, alebo 120 tvrdých kapsúl.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tafinlar 50 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. augusta 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. máj 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNI ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Nemecko

GLAXO WELLCOME, S.A.
Avda. Extremadura, 3, Pol. Ind. Allenduedero
09400, Aranda de Duero (Burgos)
Španielsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Tafinlar 50 mg tvrdé kapsuly
dabrafenib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje dabrafenib mesilát v množstve zodpovedajúcom 50 mg dabrafenibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

28 kapsúl
120 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Obsahuje vysušadlo, nevyberajte ho ani ho nejedzte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/865/001 28 kapsúl
EU/1/13/865/002 120 kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tafinlar 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTKO FEAŠKY

1. NÁZOV LIEKU

Tafinlar 50 mg tvrdé kapsuly
dabrafenib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje dabrafenib mesilát v množstve zodpovedajúcom 50 mg dabrafenibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

28 kapsúl
120 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/865/001	28 kapsúl
EU/1/13/865/002	120 kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Tafinlar 75 mg tvrdé kapsuly
dabrafenib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje dabrafenib mesilát v množstve zodpovedajúcom 75 mg dabrafenibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

28 kapsúl
120 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Obsahuje vysušadlo, nevyberajte ho ani ho nejedzte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/865/003 28 kapsúl
EU/1/13/865/004 120 kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tafinlar 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTKO FEAŠKY

1. NÁZOV LIEKU

Tafinlar 75 mg tvrdé kapsuly
dabrafenib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje dabrafenib mesilát v množstve zodpovedajúcom 75 mg dabrafenibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

28 kapsúl
120 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/865/003 28 kapsúl
EU/1/13/865/004 120 kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tafinlar 50 mg tvrdé kapsuly

Tafinlar 75 mg tvrdé kapsuly

dabrafenib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tafinlar a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tafinlar
3. Ako užívať Tafinlar
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tafinlar
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tafinlar a na čo sa používa

Tafinlar je liek, ktorý obsahuje liečivo dabrafenib. Používa sa buď samostatne, alebo v kombinácii s iným liekom obsahujúcim trametinib u dospelých na liečbu typu zhubného nádoru kože nazývaného melanóm, ktorý sa rozšíril do iných častí tela alebo sa nedá chirurgicky odstrániť.

Tafinlar v kombinácii s trametinibom sa tiež používa na prevenciu opätovného návratu melanómu potom, čo bol chirurgicky odstránený.

Tafinlar v kombinácii s trametinibom sa tiež používa na liečbu typu rakoviny pľúc nazývanej nemalobunkový karcinóm pľúc (NKP).

Obidve nádorové ochorenia majú špecifickú zmenu (mutáciu) v géne nazývanom BRAF na pozícii V600. Táto mutácia v géne mohla spôsobiť vznik rakoviny. Váš liek cielene pôsobí na bielkoviny vytvorené týmto zmutovaným génom a spomaľuje alebo zastavuje vývoj rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tafinlar

Tafinlar sa má používať len na liečbu melanómov a NKP s mutáciou BRAF. Preto vám váš lekár pred začiatkom liečby urobí test na túto mutáciu.

Ak váš lekár rozhodne, že budete dostávať liečbu kombináciou Tafinlaru a trametinibu, **dôkladne si prečítajte písomnú informáciu trametinibu, ako aj túto písomnú informáciu.**

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Neužívajte Tafinlar

- **ak ste alergický** na dabrafenib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že sa vás to týka, poraďte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Tafinlar, obráťte sa na svojho lekára. Vášho lekára musíte informovať, ak:

- máte akékoľvek **problémy s pečeňou**.
- máte alebo ste niekedy mali akékoľvek **problémy s obličkami**. Počas užívania Tafinlaru vám váš lekár môže odoberať vzorky krvi na kontrolu funkcie pečene a obličiek.
- **ste mali odlišný typ zhubného nádoru iný ako melanóm alebo NKP**, keďže počas užívania Tafinlaru môžete byť vystavený vyššiemu riziku vzniku iných kožných a nekožných zhubných nádorov.

Predtým, ako začnete užívať Tafinlar v kombinácii s trametinibom, váš lekár tiež potrebuje vedieť, či:

- máte problémy so srdcom, ako je srdcové zlyhávanie, alebo problémy s tým, ako vám bije srdce.
- máte problémy s očami vrátane upchatia žily, ktorá odvádza krv z oka (oklúzia žily sietnice), alebo opuch oka, ktorý môže byť spôsobený presakovaním tekutiny (chorioretinopatia).
- máte akékoľvek problémy s pľúcami alebo dýchaním, vrátane ťažkostí s dýchaním, ktoré často sprevádza suchý kašeľ, dýchavičnosť a únava.
- máte alebo ste mali akúkoľvek chorobu tráviaceho traktu, ako je divertikulitída (zapálené vydutiny v hrubom čreve) alebo metastázy v tráviacom trakte.

Ak si myslíte, že sa vás niektoré z uvedeného môže týkať, **poraďte sa so svojim lekárom.**

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si možno budete musieť dávať pozor

U niektorých ľudí, ktorí užívajú Tafinlar, vzniknú ďalšie zdravotné ťažkosti, ktoré môžu byť závažné. Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania tohto lieku. Niektoré z týchto príznakov (krvácanie, horúčka, zmeny na koži a problémy s očami) sú stručne spomenuté v tejto časti, ale podrobnejšie informácie nájdete v časti 4. „Možné vedľajšie účinky“.

Krvácanie

Užívanie Tafilnar v kombinácii s trametinibom môže spôsobiť vážne krvácanie vrátane krvácania do mozgu, zažívacieho systému (ako je žalúdok, konečník alebo črevá), pľúc a ďalších orgánov a môže viesť k úmrtiu. Príznaky môžu zahŕňať:

- bolesť hlavy, závraty alebo pocit slabosti
- krv v stolici alebo čiernu stolicu
- krv v moči
- bolesť žalúdka
- vykašliavanie/vracanie krvi

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov, čo najskôr to **povedzte svojmu lekárovi**.

Horúčka

Užívanie Tafilnar alebo kombinácie Tafilnar a trametinibu môže spôsobiť horúčku, hoci je to viac pravdepodobné, ak užívate kombinovanú liečbu (pozri aj časť 4). V niektorých prípadoch sa u ľudí s horúčkou môžu objaviť nízky krvný tlak, závraty alebo iné príznaky.

Ak sa u vás počas užívania tohto lieku vyskytne horúčka nad 38 °C alebo ak pociťujete nástup horúčky, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Porucha srdca

Tafilnar môže spôsobiť problémy so srdcom alebo zhoršiť existujúce problémy so srdcom u ľudí, ktorí užívajú Tafilnar v kombinácii s trametinibom (pozri aj „Ťažkosti so srdcom“ v časti 4).

- **Ak máte poruchu srdca, povedzte to svojmu lekárovi.** Pred začiatkom a počas liečby Tafilnarom v kombinácii s trametinibom vám váš lekár urobí vyšetrenia, ktorými overí, či vám srdce správne funguje. Ak pociťujete búšenie srdca, rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca alebo ak sa u vás objavia závraty, únava, pocit točenia hlavy, namáhavé dýchanie alebo opuch nôh, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. V prípade potreby sa váš lekár môže rozhodnúť, že vašu liečbu preruší alebo ju úplne ukončí.

Zmeny na koži, ktoré môžu naznačovať novú rakovinu kože

Váš lekár vám skontroluje kožu predtým, ako začnete užívať tento liek a v pravidelných intervaloch počas užívania tohto lieku. Ak počas užívania tohto lieku alebo po skončení liečby zbadáte akékoľvek zmeny na koži, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi** (pozri aj časť 4).

Problémy s očami

Počas užívania tohto lieku vám váš lekár musí vyšetřovať oči.

Ak sa u vás počas liečby vyskytne začervenanie a podráždenie očí, rozmazané videnie, bolesť očí alebo iné zmeny videnia, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi** (pozri aj časť 4).

Keď sa Tafilnar podáva spolu s trametinibom, môže spôsobiť problémy s očami vrátane slepoty. Trametinib sa neodporúča, ak ste niekedy mali upchatie žily, ktorá odvádza krv z oka (oklúziu žily sietnice). Ak sa u vás počas liečby vyskytnú nasledujúce príznaky problémov s očami: rozmazané videnie, strata zraku alebo iné zmeny videnia, videnie farebných bodiek alebo videnie svetelných kruhov (videnie rozmazaných obrysov okolo predmetov), okamžite to povedzte svojmu lekárovi. V prípade potreby sa váš lekár môže rozhodnúť, že vašu liečbu preruší alebo ju úplne ukončí.

- ➔ **Prečítajte si informácie o horúčke, zmenách na koži a problémoch s očami v časti 4 tejto písomnej informácie. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vymenovaných prejavov alebo príznakov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře.**

Problémy s pečeňou

Tafinlar v kombinácii s trametinibom môže spôsobiť problémy s pečeňou, ktoré sa môžu vyvinúť do závažných ochorení, ako hepatitída a zlyhanie pečene, ktoré môžu byť smrteľné. Váš lekár vás bude pravidelne sledovať. Prejavujú to, že vaša pečeň nemusí správne fungovať, môžu zahŕňať:

- stratu chuti do jedla
- napínanie na vracanie (nauzea)
- vracanie
- bolesť žalúdka (brucha)
- zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka)
- tmavo sfarbený moč
- svrbenie kože

Ak sa u vás objaví akýkoľvek z týchto príznakov, čo najskôr **to povedzte svojmu lekárovi**.

Bolesť svalov

Tafinlar v kombinácii s trametinibom môže mať za následok poruchu svalov (rabdomyolýza). Ak sa u vás objaví akýkoľvek z týchto príznakov, čo najskôr **to povedzte svojmu lekárovi**:

- bolesť svalov
- tmavý moč v dôsledku poškodenia obličiek

Ak je to nevyhnutné, váš lekár môže rozhodnúť o prerušení alebo úplnom ukončení liečby.

Prederavenie žalúdka alebo čreva (perforácia)

Užívanie kombinácie Tafinlaru a trametinibu môže zvýšiť riziko vzniku prederavenia črevnej steny. Ak máte silné bolesti brucha, čo najskôr **to oznámte svojmu lekárovi**.

Závažné kožné reakcie

U ľudí užívajúcich Tafinlar v kombinácii s trametinibom boli hlásené závažné kožné reakcie. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek zmeny na vašej pokožke (pozri časť 4, kde sú uvedené príznaky, ktoré treba sledovať).

Zápalové ochorenie, ktoré postihuje najmä kožu, pľúca, oči a lymfatické uzliny

Zápalové ochorenie, ktoré postihuje najmä kožu, pľúca, oči a lymfatické uzliny (sarkoidóza). Časté príznaky sarkoidózy môžu zahŕňať kašeľ, dýchavičnosť, opuchnuté lymfatické uzliny, poruchy zraku, horúčku, únavu, bolesť a opuch kĺbov a mäkké hrčky na koži. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov.

Poruchy imunitného systému

Tafinlar v kombinácii s trametinibom môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť stav (hemofagocytovú lymfocytózu čiže HLH), pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty. Príznaky môžu zahŕňať zväčšenú pečeň a/alebo slezinu, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatických uzlín, ťažkosti s dýchaním, tvorbu krvných podliatin, obličkové anomálie a problémy so srdcom. Ak sa u vás vyskytnú viaceré príznaky, napríklad horúčka, opuchnuté lymfatické uzliny, modriny alebo kožná vyrážka, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Deti a dospievajúci

Tafinlar sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim. Účinky Tafinlaru u osôb mladších ako 18 rokov nie sú známe.

Iné lieky a Tafenlar

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako začnete liečbu. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Tafenlar účinkuje, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov. Tafenlar môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré lieky. Medzi takéto lieky patria:

- **lieky proti počatiu** (*antikoncepčné lieky*) obsahujúce hormóny, napríklad vo forme tabliet, injekcií alebo náplastí
- warfarín a acenokumarol, čo sú lieky používané na **riedenie krvi**
- digoxín, ktorý sa používa na liečbu **srdcových ochorení**
- lieky na liečbu **plesňových infekcií**, napríklad ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol
- niektoré blokátory kalciových kanálov, ktoré sa používajú na liečbu **vysokého krvného tlaku**, napríklad diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín alebo verapamil
- lieky na liečbu **rakoviny**, napríklad kabazitaxel
- niektoré lieky na **znižovanie množstva tukov (lipidov)** v krvnom obeh, napríklad gemfibrozil
- niektoré lieky, ktoré sa používajú na liečbu určitých **psychiatrických ochorení**, napríklad haloperidol
- niektoré **antibiotiká**, napríklad klaritromycín, doxycyklín a telitromycín
- niektoré lieky na liečbu **tuberkulózy (TBC)**, napríklad rifampicín
- niektoré lieky, ktoré znižujú hladinu **cholesterolu**, napríklad atorvastatín a simvastatín
- niektoré **imunosupresíva** (lieky, ktoré potláčajú imunitný systém), napríklad cyklosporín, takrolimus a sirolimus
- niektoré **protizápalové** lieky, napríklad dexametazón a metylprednizolón
- niektoré lieky na liečbu infekcie spôsobenej vírusom **HIV**, napríklad ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdín, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, sachinavir a atazanavir
- niektoré lieky, ktoré sa používajú na **zmiernenie bolesti**, napríklad fentanyl a metadón
- lieky na liečbu záchvatov kŕčov (**epilepsie**), napríklad fenytoín, fenobarbital, primidón, kyselina valproová alebo karbamazepín
- **lieky proti depresii**, napríklad nefazodón a rastlinný liek obsahujúci ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

➔ Ak užívate niektorý z uvedených liekov (alebo si tým nie ste istý), **povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre**. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám upraví dávku.

Veďte si zoznam liekov, ktoré užívate, aby ste ho mohli ukázať svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tafenlar sa neodporúča počas tehotenstva.

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek. Tafenlar sa neodporúča počas tehotenstva, pretože môže potenciálne poškodiť plod.
- Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, musíte používať spoľahlivý spôsob antikoncepcie počas užívania Tafenlaru a najmenej 2 týždne po tom, ako ho prestanete užívať, a počas najmenej 16 týždňov po poslednej dávke trametinibu, keď sa podáva v kombinácii s Tafenlarom.
- Antikoncepčné lieky obsahujúce hormóny (napríklad vo forme tabliet, injekcií alebo náplastí), nemusia dostatočne účinkovať počas užívania Tafenlaru alebo kombinovanej liečby (Tafenlar ako aj trametinib). Musíte používať ďalší účinný spôsob antikoncepcie, čiže neotehotniete počas užívania tohto lieku. Poradte sa o tom so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.
- Ak počas užívania tohto lieku predsa otehotníte, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Tafinlar sa neodporúča v období dojčenia.

Nie je známe, či zložky tohto lieku môžu prejsť do materského mlieka.

Ak dojčíte alebo ak plánujete dojčiť, musíte to povedať svojmu lekárovi. Spolu s vaším lekárom sa rozhodnete, či budete užívať tento liek, alebo či budete dojčiť.

Plodnosť - muži aj ženy

Štúdie na zvieratách preukázali, že liečivo dabrafenib môže natrvalo znížiť plodnosť u mužov. Okrem toho muži, ktorí užívajú Tafinlar, môžu mať znížený počet spermií a počet ich spermií sa nemusí vrátiť na normálne hodnoty, keď tento liek prestanú užívať.

Pred začatím liečby Tafinlarom sa so svojím lekárom porozprávajte o možnostiach, ako zlepšiť vaše šance mať deti v budúcnosti.

Užívanie Tafinlaru s trametinibom: trametinib môže narušiť plodnosť u mužov aj žien.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky o účinku tohto lieku na počet spermií, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tafinlar môže mať vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Ak máte problémy so zrakom alebo ak pociťujete únavu alebo slabosť alebo ak pociťujete nedostatok energie, vyhnite sa vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

Opis týchto účinkov môžete nájsť v častiach 2 a 4.

Ak si nie ste ničím istý, pohovorte si o tom so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Dokonca aj vaše ochorenie, príznaky a liečba môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Tafinlar

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Aké množstvo lieku užívať

Zvyčajnou dávkou Tafinlaru, ktorý sa užíva buď samotný, alebo v kombinácii s trametinibom, sú dve 75 mg kapsuly dvakrát denne (čo zodpovedá dennej dávke 300 mg). Odporúčaná dávka trametinibu, ak sa užíva v kombinácii s Tafinlarom, je 2 mg raz denne.

Váš lekár môže rozhodnúť, že musíte užívať nižšiu dávku, ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky.

Tafinlar je k dispozícii aj vo forme 50 mg kapsúl, ak sa odporúča zníženie dávky.

Neužívajte väčšiu dávku Tafinlaru, ako vám odporučil váš lekár, keďže to môže zvýšiť riziko vzniku vedľajších účinkov.

Ako liek užívať

Kapsuly prehltnite vcelku a zapite vodou, jednu po druhej.

Kapsuly nežujte ani nedrvtte, pretože inak by stratili svoj účinok.

Tafinlar užívajte dvakrát denne, na prázdny žalúdok. To znamená, že

- po užití Tafinlaru musíte počkať **aspoň 1 hodinu**, kým budete jesť, alebo
- po jedle musíte počkať **aspoň 2 hodiny**, kým užijete Tafinlar.

Tafinlar užívajte ráno a večer s časovým odstupom približne 12 hodín. Vašu rannú a večernú dávku Tafinlaru užívajte každý deň v rovnakom čase. To zvýši pravdepodobnosť, že kapsuly nezabudnete užiť.

Neužívajte rannú a večernú dávku Tafinlaru naraz.

Ak užijete viac Tafinlaru, ako máte

Ak užijete priveľa kapsúl Tafinlaru, **požiadajte o radu svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru**. Ak je to možné, ukážte im balenie Tafinlaru spolu s touto písomnou informáciou.

Ak zabudnete užiť Tafinlar

Ak ste zabudnutú dávku mali užiť pred menej ako 6 hodinami, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Ak ste zabudnutú dávku mali užiť pred viac ako 6 hodinami, túto dávku vynechajte a užite vašu ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Potom pokračujte v užívaní kapsúl v pravidelnom čase tak, ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Tafinlar

Tafinlar užívajte tak dlho, ako vám to odporučil váš lekár. Neprestaňte ho užívať, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ako máte užívať Tafinlar v kombinácii s trametinibom

- Užívajte Tafinlar v kombinácii s trametinibom presne tak, ako vám povedal váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik. Nemeňte svoju dávku alebo neprestávajte užívať Tafinlar alebo trametinib, pokiaľ vám to nepovie váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik.
- Užívajte **Tafinlar dvakrát denne a trametinib raz denne**. Môže byť pre vás dobré si zvyknúť užívať oba lieky každý deň v rovnakom čase. Medzi dávkami Tafinlaru má byť odstup asi 12 hodín. Trametinib podávaný v kombinácii s Tafinlarom sa má užívať **bud'** s rannou dávkou Tafinlaru, **alebo** s večernou dávkou Tafinlaru.
- Užívajte Tafinlar a trametinib na prázdny žalúdok, najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle. Užívajte ich celé a zapite ich plným pohárom vody.
- Ak vynecháte dávku Tafinlaru alebo trametinibu, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Nenahrádzajte vynechanú dávku a iba užite vašu ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase:
 - Ak je do vašej nasledujúcej dávky Tafinlaru, ktorý sa užíva dvakrát denne, menej ako 6 hodín.
 - Ak je do vašej nasledujúcej dávky trametinibu, ktorý sa užíva raz denne, menej ako 12 hodín.
- Ak užijete priveľa Tafinlaru alebo trametinibu, okamžite sa obráťte na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika. Ak je to možné, vezmite so sebou kapsuly Tafinlaru a tablety trametinibu. Ak je to možné, ukážte im balenie Tafinlaru a trametinibu spolu s ich písomnými informáciami.
- Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, váš lekár môže rozhodnúť, aby ste užívali nižšie dávky Tafinlaru a/alebo trametinibu. Užívajte dávky Tafinlaru a trametinibu presne tak, ako vám povedal váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Možné závažné vedľajšie účinky

Problémy s krvácaním

Tafinlar môže spôsobiť závažné problémy s krvácaním, hlavne s krvácaním do mozgu, keď sa užíva v kombinácii s trametinibom. Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru a vyhľadajte lekársku pomoc, ak máte akékoľvek nezvyčajné prejavy krvácania zahŕňajúce:

- bolesť hlavy, závraty alebo slabosť
- vykašliavanie krvi alebo krvných zrazenín
- vývratky obsahujúce krv alebo ktoré vyzerajú ako „kávová usadenina“
- červenú alebo čiernu stolicu, ktorá vyzerá ako decht

Horúčka

Užívanie Tafinlaru môže spôsobiť horúčku u viac ako 1 z 10 osôb. **Ak sa u vás počas užívania tohto lieku vyskytne horúčka (teplota 38 °C alebo vyššia) alebo ak pocítujete nástup horúčky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.** Váš lekár vám urobí vyšetrenia, aby sa zistilo, či sú prítomné iné príčiny horúčky a problém bude liečiť.

V niektorých prípadoch sa u ľudí s horúčkou môže vyskytnúť nízky krvný tlak a závraty. Ak je horúčka závažná, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste Tafinlar, alebo Tafinlar a trametinib prestali užívať v období, keď bude horúčku liečiť inými liekmi. Keď bude horúčka zvládnutá, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste Tafinlar znovu začali užívať.

Ťažkosti so srdcom

Tafinlar môže ovplyvniť spôsob, akým srdce prečerpáva krv, keď sa užíva v kombinácii s trametinibom. Toto sa pravdepodobnejšie vyskytne u ľudí, ktorí majú existujúci problém so srdcom. Počas užívania Tafinlaru v kombinácii s trametinibom vás bude váš lekár kontrolovať kvôli akýmkoľvek problémom so srdcom. Prejavy a príznaky problémov so srdcom zahŕňajú:

- pocit búšenia srdca, rýchleho alebo nepravidelného tlkotu srdca
- závraty
- únavu
- pocit točenia hlavy
- namáhavé dýchanie
- opuch nôh

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, buď po prvýkrát, alebo ak sa zhorší, čo najskôr to **povedzte svojmu lekárovi.**

Zmeny na koži

U ľudí užívajúcich Tafinlar v kombinácii s trametinibom boli hlásené závažné kožné reakcie (frekvencia neznáma). Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich prípadov:

- začervenalé škvrny na trupe, ktoré sú kruhovitého alebo terčovitého tvaru s pľuzgierom v strede. Odlupovanie pokožky. Vredy v ústach, hrdle, nose, na genitáliách alebo na očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm).
- rozšírená vyrážka, horúčka a zväčšené lymfatické uzliny (syndróm reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi alebo syndróm precitlivenosti na lieky).
➔ **prestaňte užívať liek a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**

Pacientom, ktorí užívajú Tafinlar, môže často (môže postihnúť menej ako 1 z 10 osôb) vzniknúť odlišný typ zhubného nádoru kože nazývaný *skvamocelulárny karcinóm kože (označovaný skratkou cuSCC)*. U ďalších osôb môže vzniknúť typ zhubného nádoru kože nazývaný *bazocelulárny karcinóm (označovaný skratkou BCC)*. Tieto zmeny na koži sú zvyčajne miestne ohraničené a dajú sa odstrániť chirurgicky a v liečbe Tafinlarom sa môže pokračovať bez prerušenia.

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Tafinlar, môžu zbadáť aj objavenie sa nových melanómov. Tieto melanómy sa zvyčajne odstránia chirurgicky a v liečbe Tafinlarom sa môže pokračovať bez prerušenia.

Váš lekár vám skontroluje kožu predtým, ako začnete užívať Tafinlar, potom ju znovu skontroluje raz za mesiac počas užívania tohto lieku a počas 6 mesiacov po tom, ako ho prestanete užívať. Je to kvôli tomu, aby sa zistili akékoľvek nové zhubné nádory kože.

Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať aj hlavu, krk, ústa, lymfatické žľazy a podstúpíte vyšetrenie hrudníka a oblasti žalúdka (nazývané CT vyšetrenie). Možno podstúpíte aj krvné vyšetrenia. Tieto kontroly majú zistiť, či vo vašom tele vznikol nejaký ďalší zhubný nádor, vrátane skvamocelulárneho karcinómu. Odporúčajú sa aj vyšetrenia panvy (u žien) a vyšetrenia konečníka pred začiatkom a na konci vašej liečby.

Počas užívania Tafinlaru si kožu pravidelne kontrolujte
Ak zbadáte čokoľvek z nasledujúceho:

- novú bradavicu
 - ranku na koži alebo červenkastú hrčku, ktorá krváca alebo sa nehojí
 - zmenu veľkosti alebo farby znamienka
- ➔ Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov - buď prvýkrát, alebo ak sa zhorší, **čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.**

Počas užívania Tafinlaru v kombinácii s trametinibom sa môžu vyskytnúť **kožné reakcie (vyrážka)**. **Porozprávajte sa so svojim lekárom**, ak u vás vzniknú kožné vyrážky počas užívania Tafinlaru v kombinácii s trametinibom.

Problémy s očami

Pacientom, ktorí užívajú samotný Tafinlar, môže menej často (môže postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb) vzniknúť problém s očami nazývaný uveitída, ktorý môže poškodiť zrak, ak sa nelieči. Často sa môže vyskytnúť u pacientov (môže postihnúť menej ako 1 z 10 osôb), ktorí užívajú Tafinlar v kombinácii s trametinibom.

Uveitída môže vzniknúť rýchlo a medzi jej príznaky patria:

- začervenanie alebo podráždenie očí
 - rozmazané videnie
 - bolesť očí
 - zvýšená citlivosť na svetlo
 - plávajúce škvryny pred očami
- ➔ Ak sa u vás tieto príznaky vyskytnú, **okamžite sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.**

Tafinlar môže spôsobiť problémy s očami, keď sa užíva v kombinácii s trametinibom. Trametinib sa neodporúča, ak ste niekedy mali upchatie žily, ktorá odvádza krv z oka (oklúziu žily sietnice). Váš lekár vám môže odporučiť očné vyšetrenie predtým, ako začnete užívať Tafinlar v kombinácii s trametinibom a počas toho, ako ho budete užívať. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať trametinib alebo vás pošle na vyšetrenie k špecialistovi, ak u vás vzniknú prejavy a príznaky súvisiace s vaším zrakom, ktoré zahŕňajú:

- stratu zraku
 - začervenanie a podráždenie očí
 - videnie farebných bodiek
 - videnie svetelných kruhov okolo zdrojov svetla (videnie rozmazaných obrysov okolo predmetov)
 - rozmazané videnie
- ➔ **Ak sa u vás tieto príznaky vyskytnú, okamžite sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.**

Ak u vás tieto príznaky vzniknú, hlavne ak budete mať bolesť a začervenanie oka, ktoré rýchlo nevymizne, **je veľmi dôležité, aby ste to okamžite povedali svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre**. Váš lekár vám môže dohodnúť termín kompletného očného vyšetrenia u očného lekára.

Poruchy imunitného systému

Ak sa u vás vyskytnú viaceré príznaky, napríklad horúčka, opuchnuté lymfatické uzliny, modriny alebo kožná vyrážka, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môže to byť prejav stavu, keď imunitný systém vytvára príliš veľa buniek, ktoré bojujú proti infekcii a nazývajú sa histiocyty a lymfocyty, čo môže spôsobovať rôzne príznaky (nazývané hemofagocytová lymfohistiocytóza), pozri časť 2 (frekvencia „zriedkavé“).

Možné vedľajšie účinky u pacientov užívajúcich iba Tafinlar

Vedľajšie účinky, ktoré môžete pozorovať, ak užívate Tafinlar samotný:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Papilóm (typ nádoru kože, ktorý nie je zvyčajne zhubný)
- Znížená chuť do jedla
- Bolesť hlavy
- Kašeľ
- Napínanie na vracanie (nauzea), vracanie
- Hnačka
- Zhrubnutie vonkajších vrstiev kože
- Nezvyčajné vypadávanie alebo rednutie vlasov
- Vyrážka
- Začervenanie a opuch dlaní, prstov a chodidiel (pozri odsek „Zmeny na koži“ uvedený vyššie v časti 4)
- Bolesť kĺbov, bolesť svalov alebo bolesť rúk alebo nôh
- Horúčka (pozri odsek „Horúčka“ uvedený vyššie v časti 4)
- Nedostatok energie
- Triaška
- Pocit slabosti

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Účinky na kožu zahŕňajúce skvamocelulárny karcinóm kože (typ rakoviny kože), výrastky podobné bradaviciam, kožné výrastky, nekontrolovaný rast alebo poruchy kože (bazocelulárny karcinóm), suchosť kože, svrbenie alebo červená koža, hrubé, šupinaté alebo chrastovité škvrny na koži (aktinická keratóza), poškodenie kože, začervenanie kože, zvýšená citlivosť kože na slnko
- Zápcha
- Ochorenie podobné chrípke

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými testami

- Nízke hladiny fosfátov v krvi (hypofosfatémia)
- Zvýšenie hladiny cukru v krvi (hyperglykémia)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Nový melanóm
- Alergická reakcia (precitlivenosť)
- Zápal oka (uveitída, pozri odsek „Problémy s očami“ uvedený vyššie v časti 4)
- Zápal podžalúdkovej žľazy (spôsobujúci silnú bolesť brucha)
- Zápal tukovej vrstvy pod kožou (panikulitída)
- Problémy s obličkami, zlyhanie obličiek
- Zápal obličiek

Možné vedľajšie účinky, ak sa Tafenlar a trametinib užívajú spolu

Ak užívate Tafenlar a trametinib spolu, môžu sa u vás objaviť vedľajšie účinky uvedené v zozname vyššie, hoci častosť výskytu sa môže zmeniť (zvýšiť alebo znížiť).

Môžu sa u vás tiež objaviť **d'alšie vedľajšie účinky kvôli užívaniu trametinibu** v rovnakom čase ako Tafenlar.

Ak sa u vás prejaví akýkoľvek z týchto príznakov, buď po prvýkrát, alebo ak sa zhorší, čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.

Podrobnosti o vedľajších účinkoch, ktoré sa môžu u vás objaviť pri trametinibe, si tiež prečítajte v písomnej informácii trametinibu.

Vedľajšie účinky, ktoré môžete pozorovať, ak užívate Tafenlar v kombinácii s trametinibom, sú nasledujúce:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Zápal nosa a hrdla
- Znížená chuť do jedla
- Bolesť hlavy
- Závraty
- Vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- Krvácanie na rôznych miestach na tele, ktoré môže byť mierne alebo závažné (hemorágia)
- Kašeľ
- Bolesť žalúdka
- Zápcha
- Hnačka
- Napínanie na vracanie (nauzea), nevoľnosť (vracanie)
- Vyrážka, suchosť kože, svrbenie, začervenanie kože
- Bolesť kĺbov, bolesť svalov alebo bolesť v rukách alebo nohách
- Svalové kŕče
- Nedostatok energie, pocit slabosti
- Triaška
- Opuch rúk alebo nôh (periférny edém)
- Horúčka
- Ochorenie podobné chrípke

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými testami

- Nezvyčajné výsledky krvných testov súvisiacich s pečeňou

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Infekcie močového systému
- Účinky na kožu vrátane infekcie kože (celulitída), zápalu vlasových vačkov v koži, porúch nechtov ako napríklad zmeny nechtového lôžka, bolesti nechtov, infekcie a opuchu nechtovej pokožky, kožných vyrážok s pľuzgiermi naplnenými hnisom, skvamocelulárneho karcinómu kože (typ rakoviny kože), papilómu (typ nádoru kože, ktorý nie je zvyčajne zhubný), výrastky podobné bradaviciam, zvýšená citlivosť kože na slnko (pozri aj „Zmeny na koži“ uvedené vyššie v časti 4)
- Dehydratácia (nízke hladiny vody alebo tekutín)
- Rozmazané videnie, problémy so zrakom, zápal oka (uveitída)
- Menej efektívne pumpovanie srdca
- Nízky tlak krvi (hypotenzia)
- Ohraničený opuch tkaniva
- Dýchavičnosť
- Sucho v ústach
- Zápal (boľavé miesta) alebo vredy v ústach, zápal slizníc
- Problémy podobné akné
- Zhrubnutie vrchnej vrstvy kože (hyperkeratóza), hrubé, šupinaté, alebo chrastovité škvrny na koži (aktinická keratóza), popraskaná alebo potrhaná koža
- Zvýšené potenie, nočné potenie
- Neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov
- Začervenanie a bolesť dlaní a chodidiel
- Zápal tukovej vrstvy pod kožou (panikulitída)
- Zápal slizníc
- Opuch tváre

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými testami

- Nízke hladiny bielych krviniek
- Pokles počtu červených krviniek (anémia), krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi) a istého typu bielych krviniek (leukopénia)
- Nízke hladiny sodíka (hyponatriémia) alebo fosfátov (hypofosfatémia) v krvi
- Zvýšenie hladiny cukru v krvi
- Zvýšenie kreatínfosfokinázy, enzýmu vyskytujúceho sa hlavne v srdci, mozgu a kostrovom svalstve
- Zvýšenie niektorých látok (enzýmov) produkovaných pečeňou

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Vznik novej rakoviny kože (melanóm)
- Kožné výrastky
- Alergické reakcie (precitlivenosť)
- Očné zmeny vrátane opuchu oka spôsobeného presakovaním tekutiny (*chorioretinopatia*), odlúpenie svetlocitlivej membrány v zadnej časti oka (sietnice) z jej podporných vrstiev (*odlúpenie sietnice*) a opuchy okolo očí
- Srdcový tep nižší, ako je normálna hodnota a/alebo zníženie srdcového tepu
- Zápal pľúc (pneumonitída)
- Zápal pankreasu
- Zápal čriev (kolitída)
- Zlyhanie obličiek
- Zápal obličiek
- Zápalové ochorenie, ktoré postihuje najmä kožu, pľúca, oči a lymfatické uzliny (sarkoidóza)

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

- Prederavenie (perforácia) žalúdka alebo čriev

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Zápal srdcového svalu (myokarditída), ktorý môže mať za následok dýchavičnosť, horúčku, búšenie srdca a bolesť v hrudníku
- Zapálená, šupinatá koža (exfoliatívna dermatitída)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tafinlar

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku na fľaške a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tafinlar obsahuje

- Liečivo je dabrafenib. Každá tvrdá kapsula obsahuje dabrafenib mesilát v množstve zodpovedajúcom 50 mg alebo 75 mg dabrafenibu.
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, magnéziumstearát, koloidný oxid kremičitý, červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171) a hypromelóza (E464). Okrem toho sú kapsuly potlačené čiernym atramentom, ktorý obsahuje čierny oxid železitý (E172), šelak a propylénglykol.

Ako vyzerá Tafinlar a obsah balenia

Tafinlar 50 mg tvrdé kapsuly sú nepriehľadné, tmavočervené a s označením „GS TEW“ a „50 mg“.
Tafinlar 75 mg tvrdé kapsuly sú nepriehľadné, tmavoružové a s označením „GS LHF“ a „75 mg“.

Fľašky sú z nepriehľadného bieleho plastu a majú plastové uzávery so závitom.

Fľašky obsahujú aj silikagélové vysúšadlo v malom obale valcového tvaru. Vysúšadlo sa musí ponechať vo vnútri fľašky a nesmie sa jesť.

Tvrde kapsuly Tafinlar 50 mg a 75 mg sú dostupné v baleniach obsahujúcich 28 alebo 120 kapsúl. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írsko

Výrobca

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Nemecko

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero
Burgos
Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.